

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin-Charlottenburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

Medikamentöse Therapie männlicher Fertilitätsstörungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eckhard Lorenz

aus Berlin

1971

Aus der Frauenklinik der Freien Universität Berlin-Charlottenburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

Medikamentöse Therapie männlicher Fertilitätsstörungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eckhard Lorenz

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. F. L ü b k e

Korreferent: Prof. Dr. med. Jürgen Hammerstein



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12. Oktober 1971

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
Einleitung und Problemstellung	3
Kurze physiologische und endokrinologische Darstellung der männlichen Geschlechtsfunktionen und deren Pathologie	4
Diagnostik der männlichen Fertilitätsstörungen ...	6
Entwicklung der medikamentösen Therapie männlicher Fertilitätsstörungen	15
Vorgang der andrologischen Untersuchung an unserer Klinik	20
Hinweise zur Auswertung	24
Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	
A. Androgene und androgen wirksame Präparate	30
I. Methyltestosteron	30
Testosteronpropionat	35
Testosteronönanthat	37
II. Mesterolone	40
III. Testosterone	47
B. Gonadotropine	54
I. HCG	54
II. FSH-Behandlung und kombinierte Behandlung ...	58
PMS	61
PMS-Testosteronpräparat	63
PMS-Mesterolone	64
PMS-HCG	68
III. HMG	70
IV. SH 820	72

C. Andere Therapieformen	77
Clomiphen	77
Vergleichende Bewertung der Präparate und Diskussion	81
Zusammenfassung	92
Literaturverzeichnis	94
Lebenslauf	106

Einleitung

Bis zur Jahrhundertwende wurde die Ursache einer sterilen Ehe fast ausschließlich bei der Frau vermutet. Ein Mann mit einer Potentia coeundi wurde selbst nach jahrelanger Kinderlosigkeit nicht auf seine Zeugungsfähigkeit untersucht.

Erst vor 50 - 70 Jahren wuchs die Erkenntnis, daß auch beim Mann Ursachen für die sterile Ehe zu suchen seien. Die wissenschaftliche Spermauntersuchung wurde dementsprechend intensiviert. Zahlreiche Forscher befaßten sich in den ersten Jahrzehnten des 20. Jh. besonders mit dem Studium der Spermienzahl und -morphologie, während später physiologisch-chemische Untersuchungen des Samenplasmas hinzutraten.

In Deutschland wurde die Andrologie bevorzugt von der Dermatologie entwickelt. Das ergab sich zwangsläufig aus der Venerologie der Genitalerkrankungen. So war früher besonders die Gonorrhoe die häufigste Ursache der männlichen Sterilität. Aber auch Gynäkologen befaßten sich mit der Spermatologie. In diesem Zusammenhang sind u. a. MOENCH, STIASNY, BELONOSCHKIN, zuletzt auch VASTERLING zu nennen. Ihr Interesse wurde durch die Behandlung der Sterilität des Ehepaares geweckt.

Problemstellung

Während im gynäkologischen Bereich durch die intensive Beschäftigung mit Sterilitätsfragen die therapeutischen Möglichkeiten verhältnismäßig gut zu indizieren und deren Ergebnisse vielfach berichtet worden sind, bestehen auf andrologischem Gebiet hinsichtlich der Indikationen und Behandlungsmethoden größere Schwierigkeiten. Daher scheint es von Interesse, die in 6jähriger Abhaltung der "Sprechstunde für kinderlose Ehepaare" an der Frauenklinik der Freien Universität Berlin gewonnenen Ergebnisse zu analysieren. Wir stellten daher die Frage nach der zur Zeit möglichen medikamentösen Therapie und deren Erfolge unter Berücksichtigung des Schrifttums und anhand unserer eigenen Untersuchungen und Behandlungen.

Da wir im Gegensatz zum rein andrologisch tätigen Dermatologen auch die Sterilitätsursachen der Frauen übersehen, haben wir die Möglichkeit einer besseren Abwägung echter therapeutischer Erfolge der andrologischen Therapie.

Kurze physiologische und endokrinologische Darstellung der männlichen Geschlechtsfunktionen und deren Pathologie

Die männlichen Keimdrüsen haben

1. eine endokrine bzw. inkretorische und
2. eine spermiogenetische bzw. exkretorische Funktion.

Beide Mechanismen werden zentral von dem Hypothalamus und der Hypophyse gesteuert. Die Inkretbildung der Hypophyse wird über das hypothalamische Sexualzentrum durch sog. releasing factors - hormonale Faktoren -, reguliert. Im Hypophysenvorderlappen werden zwei gonadotrop wirksame Hormone gebildet, das FSH (follicle stimulating hormone) und das ICSH (interstitial cells stimulating hormone).

Das FSH soll direkt auf die Spermatogenese wirken, indem es das Wachstum und die Reifung des Keimepithels stimuliert. Nach TONUTTI (1955) ist die FSH-Aktivität verantwortlich für die Reifeteilungen und anschließende Spermiogenese.

Das ICSH beeinflusst die androgene Aktivität der Leydigzellen. Die durch ICSH-Stimulierung in den Leydigzellen entstandenen Androgene sind von Bedeutung für die Trophik der Samenkanälchen und damit der Samenzellbildung. TONUTTI (1955) bezeichnet dies als androgene Nah- oder Kontaktwirkung. Die in den Leydigzellen gebildeten Androgene unterstützen somit den Prozeß der Spermiogenese. Weiterhin entfalten sich unter der Androgenwirkung sekretorische Funktionen von Samenbläschen und Prostata. Die Samenbläschen bilden in Androgenabhängigkeit Fruktose, die vermutlich ein Energielieferant für die Spermatozoen ist. Zwischen Androgenen und Gonadotropinen besteht eine Homöo-

stase. Sie wird dadurch erreicht, daß steigende Androgenproduktion in den Keimdrüsen die Gonadotropinbildung im Hypophysenvorderlappen hemmt, und daß fallende Androgenbildung eine vermehrte Gonadotropinbildung hervorruft.

Bei exogener Androgenzufuhr oder durch Ausfall der körpereigenen Bildung kann dieser Regelkreis insofern gestört werden, als eine verminderte oder vermehrte Gonadotropinausschüttung erfolgt.

Ausgehend von dieser physiologisch-endokrinologischen Darstellung ist die Pathophysiologie des männlichen Hypogonadismus zu verstehen. Diesen kann man seiner Ätiologie nach in einen primären oder sekundären Hodenschaden unterteilen.

Der p r i m ä r e Hodenschaden wird verursacht durch peripher angreifende Faktoren. Dabei ist zu denken an mechanische, thermische oder chemische Schädigungen des Hodengewebes. Die Tubuli und die Leydigzellen können gemeinsam, aber auch jedes isoliert, angegriffen werden. Hierbei ist eine normale oder erhöhte Gonadotropinbildung zu beobachten, so daß wir von einem normo- oder hypergonadotropen Hypogonadismus sprechen.

Die s e k u n d ä r e Hodenschädigung ist durch einen partiellen oder totalen Ausfall des Hypophysenvorderlappens gekennzeichnet und macht sich durch fehlende oder verminderte Gonadotropinbildung bemerkbar. Diese Störung betrifft meistens das ICSH und FSH gemeinsam und führt zu einer Beeinträchtigung der in- und exkretorischen Hodenfunktion. Wegen der fehlenden oder verminderten Gonadotropinbildung und -ausscheidung wird dieser Hodenschaden auch als hypogonadotroper Hypogonadismus bezeichnet.

Eine Sonderform des sekundären Hodenschadens ist die von KIMMIG und SCHIRREN (1959) beschriebene p o s t p u b e r a l e L e y d i g z e l l i n s u f f i z i e n z , die auf einem isolierten ICSH Mangel, der jedoch erst post-

puberal eintritt, beruht. Ein eunuchoider Habitus fehlt, da das Knochenwachstum bei Manifestation der Störung nicht mehr zu beeinflussen ist. Da die Spermiogenese zum Teil gar nicht, zum Teil geringgradig gestört ist, muß ein ausreichender FSH Spiegel vorhanden sein. Das entscheidende Symptom dieses Krankheitsbildes ist die unter 1200 γ /ml erniedrigte Fruktose im Spermaplasma, die infolge mangelnder Androgenstimulation nicht mehr ausreichend in den Samenbläschen gebildet wird.

Weiterhin sind subakute bzw. chronisch entzündliche Restzustände sowie Fehlbildungen oder Atrophien im Bereich von Samenbläschen und Prostata wichtig. Sie können bei Fruktosemangel zur Infertilität führen und sind differentialdiagnostisch von der postpuberalen Leydigzellinsuffizienz abzugrenzen.

Letztlich sei noch das Klinefelter-Syndrom erwähnt. Es fällt durch eunuchoiden Habitus und Gynäkomastie mit beiderseitiger Hodenhypoplasie auf. Die Ejakulatuntersuchung ergibt meist eine Azoospermie. Die Gonadotropine im Urin sind erhöht und die chromosomale Geschlechtsbestimmung erweist sich mit der Chromosomenkonstellation XXY positiv.

Diagnostik der Fertilitätsstörungen

Zur Beurteilung der Fertilität des Mannes ist meist eine einfache Fertilitätsuntersuchung ausreichend. Sie umfaßt Anamnese, klinische Untersuchung, makroskopische und mikroskopische Ejakulatanalyse sowie Fruktosebestimmung. Bei einem Teil der Fälle sind Gonadotropinbestimmungen, Hodenbiopsien sowie Chromosomenbestimmungen als zusätzliche Untersuchungsmethoden erforderlich.

Anamnese

Aus der A n a m n e s e können Hinweise auf eine Fertilitätsstörung gewonnen werden. Dabei ist an Krankheiten, Verletzungen und Operationen, die den Genitalbereich direkt

betreffen, zu denken. Mumps in der Pubertät mit relativ häufiger Hodenbeteiligung, venerische Infektionen, Herniotomien und Genitalverletzungen sind ebenso zu erfragen wie Tuberkulose, Bluterkrankungen, Diabetes oder Rückenmark- und Schädelverletzungen.

Von Bedeutung sind Genußmittel- und Medikamentenmißbrauch, berufliche und psychische Belastungen, Genital- und Sexualentwicklung sowie Frequenz und Beginn der Kohabitationen. Selbstverständlich sind Alter, frühere Behandlungen, primäre oder sekundäre Infertilität und die Dauer des Kinderwunsches zu erfragen. Bei der Beurteilung eines Therapieerfolges ist es von Bedeutung, wie lange der Kinderwunsch besteht und ob der betreffende Patient schon einmal eine Potentia generandi bewiesen hat.

Klinische Untersuchung

Bei der k l i n i s c h e n U n t e r s u c h u n g ist auf einen femininen Habitus, die Art der Schambehaarung und eine Gynäkomastie zu achten. Der Lokalbefund gibt Auskunft über die maskuline Differenzierung, die Größe des Penis sowie z. B. eine Phimose, Hypo- oder Epispadie. Hochgradige Phimosen stellen ein Kohabitationshindernis dar und führen zur Zeugungsunfähigkeit. Ebenso haben Hypospadien Infertilität zur Folge. Nach SCHIRREN und MOLNAR (1968) sind die genannten Befunde in auffälligem Maße mit Pathospermien verbunden. Die Autoren nehmen entwicklungsbedingte Ursachen für den unmittelbaren Zusammenhang dieser Komponenten an.

Wichtigster Punkt bei der klinischen Untersuchung ist die H o d e n b e g u t a c h t u n g . Die Hodenkonsistenz ist normalerweise prall-elastisch. Sind die Hoden klein, so läßt sich daraus auf eine Hodenhypoplasie oder -atrophie mit starker Einschränkung der Fertilität schließen. Ein weicher Hoden kann den Hinweis auf ein androgenes Defizit, eine vorausgegangene Entzündung oder Traumen geben. Eine ungünstige Prognose zeigt die Hodendystopie. Nach DOEPFMER (1960) sind 60 - 70 % aller dystopen Hoden primär anlage-

mäßig und irreparabel verändert. Auch die einseitige Dy-stopie muß operiert werden, da einerseits häufig der normal descendierte anlagemäßig geschädigt sein, andererseits der zu operierende Hoden sich normal entwickeln kann. Auch SCHIRREN und KLOSTERHALFEN (1966) betonen den hohen Prozentsatz der Infertilität bei Hodenhochstand.

An der A d n e x e ist auf mögliche Verdichtungen oder Infiltrate im Nebenhoden sowie auf ein- oder doppelseitige Varikozele zu achten, die durch eine Blutstauung die Hodenzellen ständig überwärmt und gleichzeitig mit Sauerstoff schlechter versorgt, so daß eine Schädigung des Keimepithels eintritt. SCHIRREN und KLOSTERHALFEN (1966) sahen nach hoher Ligatur der Vena spermatica einen signifikanten Anstieg der Spermatozoen-Zahl und Spermatozoenmotilität.

Das oben genannte K l i n e f e l t e r - S y n d r o m im typischen Fall kann schon bei der klinischen Untersuchung erfaßt werden.

Ejakulatanalyse

Das S p e r m i o g r a m m dient als wichtigster Parameter der Hodenfunktion. Optimale Untersuchungen lassen sich durchführen, wenn die Ejakulate durch Masturbation bei einer Karenz von 3 - 5 Tagen gewonnen werden. Bei kürzerer Karenz kann sich eine Oligozoospermie einstellen. Bei einer Karenz bis zu 10 Tagen würde sich zwar die Spermienzahl erhöhen, aber es ist dann mit einer erheblichen Einschränkung der qualitativen und quantitativen Motilität zu rechnen.

A. Makroskopische Untersuchung

Bei der m a k r o s k o p i s c h e n Ejakulatanalyse werden folgende Faktoren berücksichtigt: Die Ejakulatmenge schwankt nach Angaben verschiedener Autoren zwischen 2 und 6 ml. Die Viskosität zeigt normalerweise einen Wert zwischen 1 - 4 cm; dieser Wert wird durch die Länge des ausgezogenen Ejakulatfadens innerhalb 60 min nach der Ejakulation bestimmt. Der p_H Wert wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, dürfte aber wohl den Wert 7,2 nicht unter- und

den Wert 7,5 nicht überschreiten. Ein stark saurer Wert ist bei Samenblasenmißbildungen anzutreffen. Die Konsistenz des frischen Ejakulats ist zäh-flüssig-flockig, nach 10 - 20 Minuten soll Verflüssigung erfolgen. Der Geruch ist "kastanienblütenartig", die Farbe grau-gelblich.

B. Mikroskopische Untersuchung

Nach Verflüssigung wird das Ejakulat m i k r o s k o - p i s c h ungefärbt untersucht. Man erhält nur eine sehr grobe Orientierung im Übersichtspräparat von Zahl und Motilität der Spermien.

1. Spermienzahl

Infolge der uneinheitlichen Literaturangaben bereitet die Festsetzung von Normwerten im Spermiogramm Schwierigkeiten. Die unterschiedlichsten Angaben wurden bisher bei der Festsetzung einer "normalen" S p e r m i e n z a h l pro ml gemacht. 1891 wurden von LODE 24 Ejakulate von 4 fertilen Männern ausgezählt und die untere Grenze der Normozoospermie bei 60 Mio/ml festgesetzt. Diese noch heute im Schrifttum zu findende Grenzzahl begründet sich also nur auf eine ungenügende Anzahl von Untersuchungen. Die bisher niedrigste Angabe mit 20 Mio/ml wurde von Mac LEOD und GOLD 1952 gemacht, die erst bei Werten unter 20 Mio/ml mit Subfertilität rechnen. Die Autoren führten ihre Untersuchungen an 1500 fertil verheirateten und 1500 unverheirateten Männern durch. Weitere Literaturangaben für die unteren Grenzwerte schwanken zwischen diesen beiden Extremen.

Diese bisherige Unsicherheit der andrologischen Nomenklatur zu beseitigen, ist eines der Aufgabengebiete des sog. "andrology club", eines Zusammenschlusses europäischer Andrologen. In einer neuen Nomenklaturvereinbarung, die auf Arbeitstagungen im September 1969 in Stockholm und im März 1970 in Gießen gefaßt wurde, zeichnet sich erstmalig ab, daß in Zukunft eine allgemein gültige verbindliche andrologische Terminologie möglich sein wird.

In einer persönlichen Mitteilung von LÜBKE (1969) liegt der Normalwert der Spermienkonzentration nach der neuen Nomenklaturvereinbarung zwischen 40 - 250 Mio Spermien im ml. Bei 40 Mio Spermien pro ml wird die untere Fertilitätsgrenze gezogen. Die Oligozoospermie umfaßt Spermienwerte zwischen 1 und 40 Mio/ml. Sie ist meist mit einer Einschränkung der Motilität und Morphologie verbunden. Verursacht wird sie meist durch angeborene oder erworbene periphere Schädigung, die nur das tubuläre System betrifft. Sie fällt unter den Begriff des primären Hypogonadismus.

Nach der neuen Nomenklaturvereinbarung fällt auch der Begriff der Kryptospermie (DOEPFNER, 1960), der Spermienwerte unter 1 Mio/ml angibt, - Spermien sind zum Teil nur im Sediment des Ejakulates auffindbar -, unter die Oligozoospermie.

Weiterhin ist die P o l y z o o s p e r m i e zu erwähnen, die von LÜBKE (1967) als absolut mit über 1 Mrd. Spermien pro Ejakulat oder als relativ mit über 250 Mio Spermien pro ml angegeben wird. Im letzteren Fall werden 1 Mrd Spermien pro Ejakulat nicht erreicht. SCHIRREN (1967) hält eine Selbständigkeit des Begriffs "Polyzoospermie" nicht mehr für gerechtfertigt, da häufige Kontrollen keine Konstanz im Befund sondern starke Schwankungen der Spermienzahl zeigte. Weiterhin sei bei einer Polyzoospermie nicht, wie früher in der Literatur beschrieben, mit einer Einschränkung der Fertilität zu rechnen (s. a. LÜBKE 1969), sofern keine morphologische Störung vorläge. Nach SCHIRREN (1967) liege auch keine höhere Abortrate vor. Dagegen fand der Autor häufig in dieser Gruppe Fruktosewerte unter 1200 γ /ml, so daß Verdacht auf postpuberale Leydigzellinsuffizienz vorlag. Dieser Verdacht bestätigte sich, wenn nach Androgentherapie eine Normalisierung der Fruktose eintrat. Ebenfalls fand der Autor häufig Motilitätsstörungen in dieser Gruppe. HORNSTEIN (1968) betont ebenfalls die häufige Verbindung von Polyzoospermie mit erniedrigter Fruktose. Von MEYHÖFER (1965) wurde bei Polyzoospermien ein verminderter DNS-Gehalt in den Spermatozoenköpfen

festgestellt und damit im Gegensatz zu SCHIRREN eine gehäufte Abortursache.

2. Motilität

Die Bedeutung der M o t i l i t ä t , deren Störung als A s t h e n o z o o s p e r m i e bezeichnet wird, ist im Schrifttum mit als wichtigster spermilogischer Faktor für die Fertilität bezeichnet.

LÜBKE (1966), der die Ausdrücke P r i m ä r - und S e - k u n d ä r m o t i l i t ä t - (Primärmotilität: Bestimmung 1/2 Std. post ejakulationem mit unterer Normgrenze von 60 %; Sekundärmotilität: Bestimmung 4 Std. post ejakulationem mit unterer Normgrenze von 40 %) - prägte, fand in Korrelationsuntersuchungen einen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des Postcoitaltestes und einzelnen Faktoren des Spermigrammes. Dabei zeigte sich eine deutliche Beziehung zwischen Motilität, besonders sekundärer Motilität und Penetrationstesten.

Bei allen positiven Penetrationstesten waren qualitativ intakte Spermigramme vorhanden. Lediglich die postpuberale Leydigzellinsuffizienz schlug sich nicht im Testergebnis nieder, da die erniedrigte Fruktose im Samenplasma keinen Einfluß auf die Penetrationsfähigkeit der Spermien zeigt. Als Ursache zweifelhafter Sims-Huhner Teste wurden sehr häufig Motilitätsstörungen, in geringerem Maße Minderungen der Spermienzahl beobachtet. Wo relativ gute Motilitätsfaktoren vorhanden waren, lagen dann Defekte der anderen Faktoren vor. Besonders schlechte Spermigramme wurden bei den Männern der Patientinnen mit negativem Penetrationsergebnis gefunden. Bei positiven Penetrationstesten fand sich ein Motilitätsverlust von ca. 40 %, bei zweifelhaften Testen von ca. 70 %, bei negativen Testen von ca. 80 %.

LÜBKE betont, daß die Bestimmung der Primär- und Sekundärmotilität und damit der evtl. als pathologisch zu wertende schnelle Motilitätsverlust bei der Fertilitätsbeurteilung berücksichtigt werden muß.

Ebenfalls wichtig ist die Bestimmung der Spermienkinetik, die als qualitative Spermienmotilität angegeben wird. Nach der Liniennmethode von SILLO-SEIDL (1960) beträgt die prograde Spermienbeweglichkeit 40 - 50 sec/mm. Nach Ablauf von 4 Std. soll dieser Wert noch nicht zugenommen haben.

Abschließend sei erwähnt, daß isolierte Störungen der Beweglichkeit seltener auftreten als in Kombination mit Oligozoospermien.

3. Morphologie

Noch seltener als isolierte Motilitätsstörungen finden sich isolierte Störungen der Morphologie, die als Teratozoospermien bezeichnet werden; sie sind ebenfalls meist mit Oligozoospermien und/oder Asthenozoospermien kombiniert. Mindestens 70 % der Zellen sollen keine pathologischen Deformierungen aufweisen.

Nach der Stockholmer Vereinbarung wurden die Schwerpunkte der morphologischen Beurteilung auf Kopf-, Mittelstück- und Schwanzveränderungen sowie auch Spermatozoen mit Plasmotropfen gelegt.

Wenn sich die Zahl der spermiogenetischen Zellen über 2 % erhöht, ist die Spermiogenese durch pathologische Vorgänge gestört. Man bezeichnet dies als Polycytospermie. Wenn Leukozyten in erhöhter Menge nachweisbar sind, liegt eine Entzündung im Bereich der Genitalorgane vor.

4. Initialfruktose und Fruktolyse

Ein weiterer wichtiger Faktor für jede Routineuntersuchung im Ejakulat ist die Bestimmung der Fruktosekonzentration. Sie gibt Aufschluß über die Aktivität der Leydig-Zellen und damit auf die Androgenproduktion. In den Samenblasen wird nur dann ausreichend Fruktose gebildet, wenn eine genügende Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen erfolgt.

Diese Abhängigkeit des Fruktosespiegels von innersekretorischer Hodenfunktion beim Menschen wurde zum erstenmal systematisch von SCHIRREN, NOWAKOWSKI und KIMMIG bearbeitet. Die physiologischen Schwankungen des Fruktosespiegels liegen nach den Angaben der Autoren zwischen 1200 - 4500 γ /ml. Die Fruktose soll der alleinige Energielieferant für den Spermatozoenstoffwechsel sein. Andere Zellen im Genitaltrakt seien nicht in der Lage, die Fruktose zu verwerten.

Der Fruktoseabbau durch die Spermatozoen, die Fruktolyse, korreliert häufig mit der Motilität und kann in einigen Fällen eine Aussage über die Stoffwechselaktivität der Spermatozoen zulassen. Sie errechnet sich aus der Initialfruktose und dem 4-Std.-Wert der Fruktose. Die untere Normgrenze der Fruktolyse soll 100 γ /ml pro Stunde betragen. Nach SCHIRREN sind zur Fruktolyse nur morphologisch normal konfigurierte Spermatozoen befähigt.

Weitere biochemische Untersuchungen des Plasmas sind in der Routinediagnostik nicht notwendig. Es besteht zwar bezüglich des Zitronensäure- und Inositgehaltes sowie der Phosphataseaktivität Androgenabhängigkeit; da diese Stoffe wahrscheinlich in der Prostata synthetisiert werden und die Prostata ein wesentlich größeres und nicht so empfindliches Organ wie die Samenbläschen ist, verlieren diese Werte diagnostisch an Bedeutung.

Die Routinediagnostik ist in bestimmten Fällen durch Spezialuntersuchungen zu ergänzen.

Gonadotropinbestimmung

Zur Klärung einer eventuellen hypophysären Beteiligung einer gestörten Hodenfunktion sind besonders bei Androgenmangelsymptomen und bei Oligozoospermien schwereren Grades Gonadotropinbestimmungen im Urin durchzuführen. Die klinischen Nachweismethoden, die sowohl FSH als auch ICSH-Aktivitäten bestimmen und in Mäuse-Uterus-Einheiten (MUE) angegeben werden, können bei gestörter Hodenfunktion hyper-, hypo- und normogonadotrope Werte angeben. Das hat letztlich für eine Gonadotropinbehandlung therapeutische Konsequenzen.

Chromosomenanalyse

Zur Feststellung genetischer Schäden wie z. B. Klinefelter-Syndrom sind ebenfalls in Fällen von Androgenmangelsymptomen und auffälligen klinischen Befunden **c h r o m o s o m a l e G e s c h l e c h t s b e s t i m m u n g e n** durchzuführen.

Hodenbiopsie

Die Durchführung einer **H o d e n b i o p s i e** bedarf ebenfalls bestimmter Indikationen; insbesondere bei Vorliegen von Aspermie, Azoospermie und hochgradiger Oligozoospermie ist eine Biopsie indiziert.

NIKOŁOWSKI (1967) stellt die Biopsiebefunde in drei histologischen Bildtypen dar:

1. Das Sertolizell-Syndrom mit praktisch infauster Prognose,
2. Reifungshemmung oder -stillstand mit mehr oder weniger starker Abschilferung des spermiogenetischen Epithels, und
3. normales Spermioogramm (bei Aspermie durch Obliteration).

Der erstere Fall ist einer Therapie nicht zugänglich, im dritten Fall ist eine eventuelle Rekanalisierungs-Operation indiziert. Nur bei den Fällen der zweiten Gruppe ist eine medikamentöse Therapie angezeigt.

KADEN (1966) betont, daß die Voraus~~setz~~ung für eine therapeutische Wirkung eines Präparates die Permeabilität der Tubulus-Membran ist. Demnach sei bei einer durch degenerative oder entzündliche Vorgänge verdickten Membran eine Hormontherapie umsonst. In ähnlicher Weise äußert sich SCHIRREN, der sehr viel schlechtere Aussichten für eine Therapie bei herabgesetz~~tem~~ Durchmesser und Sklerosierung der Tubulus-Membran sieht.

Abschließend sei die **n o r m o s p e r m a t i s c h e I n f e r t i l i t ä t** nach DOEPFNER (1964) erwähnt, die sich der kleinen Fertilitäts-Diagnostik entzieht. Darin sind die von MEYHÖFER (1965) beschriebene DNS Verminderung der Spermienköpfe, immunologische Vorgänge wie Spermatozoenagglu-

tination, ABO Inkompatibilität sowie die von MacLEOD (1962) beschriebenen Arzneimittelschäden mit Sensibilisation enthalten.

Hier sei auch der Prozeß der sog. " C a p a c i t a t i o n " des Spermas erwähnt. CHANG und AUSTIN (1969) erkannten vor 19 Jahren als erste diesen wichtigen Prozeß für die Konzeption. Inwieweit eine evtl. ausbleibende Capacitation beim Menschen zur Infertilität führt, ist mit der heutigen Routinelabordiagnostik nicht zu erfassen.

Entwicklung der medikamentösen Therapie männlicher Fertilitätsstörungen

Den überwiegenden Anteil an der Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen haben die androgenen Keimdrüsenhormone mit ihren Abkömmlingen sowie die gonadotropen Hypophysenvorderlappen-Hormone, die sowohl tierischen, als auch menschlichen Ursprungs sind. Weniger starken Anteil an der Behandlung der männlichen Sub- bzw. Infertilität haben Vitamine (außer Vitamin E) Schilddrüsen- oder Nebennierenrindenhormone, einzelne Aminosäuren oder Spasmolytika.

Zuerst soll eine kurze Darstellung der Entwicklung der genannten Therapieformen gegeben werden. Später wird anhand von Literaturmitteilungen und eigenen Untersuchungen dargelegt, inwieweit die zahlreichen von uns verwandten Präparate Therapieerfolge zeigten.

a) Androgene

Eine Behandlung mit geringen T e s t o s t e r o n - g a b e n wird seit jeher im Schrifttum erwähnt. Reines Testosteron, früher als Kristallsuspensionsimplantat verabfolgt, wird heute nicht mehr verwandt, da die Menge des täglich resorbierten Hormons unterschiedlich ist. Die Implantate geben Anlaß zu Fremdkörperreaktionen und neigen zu bindegewebiger Abkapselung. Die künstlichen Ester des Hormons wie z. B. Testosteronpropionat mit rascher und Test-

osteronönanthat mit verzögerter Depotwirkung, werden intramuskulär appliziert. Die Entwicklung eines buccal zu verabfolgenden künstlichen Androgens wurde mit dem Methyltestosteron erreicht.

Der günstige Einfluß von geringen Testosterongaben auf die Spermiogenese, besonders auf Morphologie und Motilität der Spermatozoen, wird dadurch erklärt, daß eine stimulierende Wirkung auf den Tubulusapparat über die Tubuluswand erzielt wird. Dabei hat das Testosteron Einfluß auf die Feinstruktur und Permeabilität der Tubuluswand, die für die Ernährung des Samenepithels bedeutsam ist. Auch bei hypergonadotropen Samenbildungsstörungen sowie zur Androgensubstitution bei postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz werden niedrige Testosterongaben empfohlen. Großes Aufsehen erregte vor 30 Jahren das von HELLER u. Mitarb. (1950) beobachtete Rebound-Phänomen nach Verabfolgung von hohen Testosterondosen, das von HECKEL u. Mitarb. (1951) therapeutisch ausgenutzt wurde. Durch hohe Testosterondosen erreichte man eine verminderte FSH- und ICSH-Sekretion, wodurch es zur Atrophie von Tubuli und Leydigzellen kam. Die Spermiogenese erlosch weitgehend bis zur Azoospermie. In den Tubuli waren nur noch basale Stufen des Samenepithels anzutreffen. Die Inaktivität der Leydigzellen war durch die exogene Testosteronzufuhr maskiert. Nach plötzlichem Absetzen der Testosteron-Medikation kam es durch eine reaktive überschießende Gonadotropinproduktion nach 3 - 6 Monaten zur Vermehrung der Spermienzahlen über die Anfangsbefunde hinaus (Rebound). Da jedoch dieser Anstieg besonders bei der Oligozoospermie unter 20 Mio/ml z. T. ausblieb, teilweise geringere Werte als die Ausgangswerte oder sogar permanente Azoospermien eintraten, wurde diese Therapie fast völlig verlassen.

Ein anderer therapeutischer Aspekt ergab sich durch das 1966 eingeführte Androgenpräparat Mesterolone, das die unerwünschten Folgen exogener Hormonzufuhr ausschloß. Das Mesterolone (Proviron) greift nicht in den Regelmechanismus zwischen Hypophyse und Gonaden ein, hemmt also nicht die Gonadotro-

pinbildung und erzeugt dadurch keine Verminderung der Spermio-genese und der endogenen Testosteronbildung (LASCHET u. Mitarb. 1967, PETRI u. Mitarb. 1967). Für den Patienten ist die orale Verabreichungsmöglichkeit von Vorteil.

Ein weiteres Präparat, das neben dem eben erwähnten Mesteronol noch Vitamin E, Yohimbin, Strychnin und Nicotinsäure enthält, wurde im "Tonol" entwickelt.

b) Gonadotropine

Lange Zeit war man bei der Behandlung der Samenbildungsstörungen auf F S H - P r ä p a r a t e tierischen Ursprungs angewiesen. 1964 wurden die ersten Erfahrungen mit FSH-wirksamen Humangonadotropinen gemacht. Die tierischen FSH-Präparate erhielt man aus dem Serum trächtiger Stuten (PMS = pregnant mare serum = Serumgonadotropin); sie enthielten neben den FSH- geringe Mengen von ICSH-Aktivitäten. Weitere tierische Präparate gewann man aus Hypophysenextrakten von Schaf oder Pferd, die ebenso wie das PMS den erheblichen Nachteil der Proteinspezifität und dadurch oft unerkannt Antikörperbildung und damit eine Verschlechterung der Spermio-genese zur Folge hatten. Daher wurde gefordert, die Therapie nur temporär mit möglichst proteinfreien Präparaten durchzuführen.

Ohne diesen Nachteil war die Verwendung eines m e n s c h - l i c h e n G o n a d o t r o p i n s , das aus dem Urin von Frauen in der Menopause gewonnen wurde und neben FSH- noch geringe ICSH-Aktivitäten aufwies, die bei den einzelnen Menopausengonadotropinpräparaten in unterschiedlichen Verhältnissen vorlagen.

Das dagegen hauptsächlich ICSH-Aktivitäten enthaltende C h o r i o n g o n a d o t r o p i n wird aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnen und ist ebenfalls wie HMG art-spezifisch; theoretisch ist jedoch nach den Arbeiten von TONUTTI (1955) die Anwendung von ICSH nicht so gut begründet wie die von FSH. Nach ICSH-Zufuhr bei hypophysektomierten Ratten mit erloschener Spermio-genese trat keine Norma-

lisierung des Befundes auf, während sich nach FSH-Zufuhr eine spermiogenetische Aktivität des Rattenhodens wieder einstellte.

Die im deutschen Schrifttum mit am häufigsten vertretene Therapie ist die k o m b i n i e r t e G o n a d o t r o p i n - A n d r o g e n b e h a n d l u n g . Sie soll in optimaler Weise die hier besprochenen Gonadotropin- und Androgenwirkungen auf das Keimepithel vereinen.

c) Andere Hormonpräparate

Andere Hormonpräparate wie S c h i l d d r ü s e n h o r m o n e oder K o r t i k o s t e r o i d e wurden ebenfalls zur Behandlung von Fertilitätsstörungen eingesetzt. Thyroxin wurde immer wieder einmal von früheren Autoren zur Behandlung der männlichen Sterilität empfohlen. In neuerer Zeit wurde das 5 mal stärkere Trijodothyronin in die Therapie eingeführt (DA RUGNA, 1968; ICHIGAMI 1966; NIKOLOWSKI, 1958). In den meisten Literaturmitteilungen wird jedoch auch das letztere nur unter der Voraussetzung eines gewissen Hypothyreoidismus empfohlen, da eine Unterfunktion der Schilddrüse die Keimdrüsentätigkeit infolge Stoffwechselstörungen negativ beeinflusst.

Auch die Verwendung von Korticosteroiden dürfte auf Dysfunktionen oder Hyperplasien der Nebennierenrinde beschränkt bleiben. Bei normaler Rindenfunktion sind in der Literatur keine wesentlichen Erfolge bei Spermiogenesestörungen zu finden.

d) Vitamine

Neben der Hormonbehandlung der männlichen Fertilitätsstörungen ist die Verwendung von V i t a m i n e n mit am verbreitetsten. Verwandt werden besonders die Vitamine E, A und B, die Erfahrungen mit Vitamin C und D sind sehr gering.

Wirkungsmechanismus und Bedeutung des Vitamin E, das am häufigsten in Kombination mit Androgenen verwandt wird, liegt in seinem Stimulierungseffekt auf die Gonadotropine des Hypophysenvorderlappens.

VASTERLING (1960) sieht die Beeinflussung der Genitalorgane durch Vitamine als unspezifisch an, denn unter normalen Ernährungsverhältnissen würden bei fertilitätsgestörten Männern keine Avitaminosen auftreten.

e) Clomiphen

Eine neue, nicht steroidale synthetische Zusammensetzung ist das C l o m i p h e n , das als Ovulationsauslöser erprobt ist. In den letzten Jahren wurde es auch bei gestörter Samenproduktion angewandt, weil es eine vermehrte Produktion von Hypophysengonadotropinen zur Folge haben soll.

f) Verschiedenes

Mit einer der wichtigsten A m i n o s ä u r e , dem Arginin, sind teilweise positive Ergebnisse erzielt worden. Arginin ist von Bedeutung im Harnsäurezyklus und soll eine hohe Konzentration in den Kernen der Spermiogenesezellen haben, also den Zellen, die sich ständig in Teilung befinden.

HELLINGA (1965) berichtet über die Verwendung von S p a s m o l y t i k a mit der Begründung, daß bei spastischen Zuständen der glatten Muskulatur im Bereich der ableitenden Samenwege eine unvollständige Entleerung bei der Ejakulation eintritt und sich daher die Beweglichkeit und Zahl der Spermien vermindern.

Der Vollständigkeit halber müssen noch allgemeine und diätetische Maßnahmen erwähnt werden.

Bei Störungen der Fertilität sind körperliche Betätigung, Vermeidung von Nikotin und Alkohol (SCHIRREN, 1968) von wesentlicher Bedeutung. Eine eiweißreiche und vitaminreiche Ernährung wird empfohlen.

Zuletzt kommen bei Verschuß der samenableitenden Wege und intaktem Hodenparenchym operative Maßnahmen in Frage.

Vorgang der andrologischen Untersuchung an unserer Klinik

In unserer " S p r e c h s t u n d e f ü r k i n d e r - l o s e E h e p a a r e " , die wir seit 1963 durchführen, steht die diagnostische und therapeutische Betreuung des Ehepaares im Mittelpunkt. Das diagnostische Vorgehen erfolgt nach einem bestimmten Schema. Wir beginnen mit der Diagnostik und Therapie der allgemeinen und hormonellen Sterilitätsursachen der Frau. Im Rahmen der Cyclusbewachtung (RAUSCHER, 1954; LÜBKE, 1965) wird der S i m s - H u h n e r / P o s t - c o i t a l t e s t durchgeführt, der eine Beurteilung der Spermapenetration des Cervikalsekrets erlaubt. Im früheren Kapitel wurde schon dargestellt, daß dieser Test exakt ausgeführt auch eine grobe Orientierung darüber gibt, ob wir es - abgesehen von der postpuberalen Leydigzell-Insuffizienz - mit einem intakten oder defekten Spermogramm zu tun haben werden.

Ehe eine Tubendiagnostik bei der Frau erfolgt, wird der Ehemann untersucht.

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden andrologischen Untersuchungen wurden immer nach gleichem Schema durchgeführt. Tabelle I zeigt den an unserer Klinik verwandten Untersuchungsbogen. Die exakte Aufnahme einer allgemeinen und speziellen A n a m n e s e sowie eine gründliche k l i - n i s c h e U n t e r s u c h u n g stehen vor jeder Spermogrammprüfung. Die Schwerpunkte der klinischen Untersuchung liegen in der Begutachtung der somatischen Differenzierung sowie im Lokalbefund der Genitalorgane.

Die Ejakulate wurden fast ausnahmslos durch Masturbation bei einer Karenz von 3 - 5 Tagen gewonnen.

Zuerst erfolgt eine m a k r o s k o p i s c h e E j a - k u l a t u n t e r s u c h u n g , bei der Ejakulatmenge, p_H Wert und Viskosität bestimmt werden. Letzterer Wert wird durch die Länge des ausgezogenen Ejakulatfadens innerhalb 60 min nach der Ejakulation gewonnen.

Bei der a n s c h l i e ß e n d e n mikroskopischen Untersuchung des Ejakulats erfolgt im Übersichtspräparat eine sehr grobe Orientierung.

Universitäts-Frauenklinik
in der Städt. Frauenklinik Charlottenburg
(Sterilitätssprechstunde)

Nr. /

1fd. Nr.

Andrologische Untersuchung

Name: Vorname: Alter:
wohnhaft: geb. am:
Beruf erlernt: ausgeübt:

ALLGEMEINE ANAMNESE:

Kinderkrankheiten: Mumps:
schwere Erkrankungen: Orchitis:
Verletzungen: Tbc:
Operationen: ven. Inf.:

SPEZIELLE ANAMNESE:

Erste Kohabitation:
Frühere Graviditäten:
Frühere Ehe:
Kohabitationsfrequenz:
Kohabitationsstörungen:
Alkohol: Nikotin: Medikamente:

FRÜHERE UNTERSUCHUNGEN:

BEFUNDE

A.) Größe: Gewicht: Körperbau:
Behaarung: Sonstiges:

B.) Penis: Größe: Epispadie
Hypospadie

Skrotum:

Hoden:	Dystopie	li	re
	Hypoplasie	li	re
	Atrophie	li	re
	Konsistenz	li	re
Adnexe:	Veränderungen	li	re
	Varicocele	li	re

KLINEFELTER-Syndrom:

Narben: Leistenhernie:

Sonstiges:

C.) Spermogramm:

(Datum

Zeitpunkt der letzten Ejakulation:

Ejakulat durch: Masturbation - C. condomatus - C. interruptus

Makroskopische Ejakulatuntersuchung:

Menge: ml Viskosität: cm Min. p Ejak.

Beimengen pH-Wert:

Mikroskopische Ejakulatuntersuchung:

Übersicht:

Spermien:	Mio/ml.	Mio/Gesamtejakulat		
Quantitative Motilität:		Std. p. Ejak.	% bewegl.	% unbewegl.
		Std. p. Ejak.	% bewegl.	% unbewegl.
		Std. p. Ejak.	% bewegl.	% unbewegl.
		Std. p. Ejak.	% bewegl.	% unbewegl.
Qualitative Motilität:		Std. p. Ejak.	Sek./mm	
		Std. p. Ejak.	Sek./mm	
		Std. p. Ejak.	Sek./mm	
		Std. p. Ejak.	Sek./mm	
Differenzierung im Eosintest:		% unbewegl. Spermien	Std. p. Ejak	
		% unbewegl. Spermien	Std. p. Ejak	
Differentialspermiogramm:	(bei gezählten Zellen)			
Normale:	%	Unreife Zellen	=	%
<u>Pathologische:</u>	%	Spermide, Spermioocyten, Spermio-		
Kopfdeformierungen:	%	gonien, Restkörper		
Halsdeformierungen:	%	Andere Zellen:		
Schwanzdeformierungen:	%			
Plasmatropfen:	%			

Zusatzuntersuchungen:

Verbrauch

Initialfruktose:	g/ml.		
Fruktose:	g/ml.	Std. p. Ejak.	g/Std.
	g/ml.	Std. p. Ejak.	g/Std.
	g/ml.	Std. p. Ejak.	g/Std.

Die Spermienzahl in ml wird in der Zählkammer von NEUBAUER und TÜRK festgestellt. Die Auszählung der Spermien in der Zählkammer ergibt von allen Zählmethoden die genauesten Resultate. Die Anzahl der Spermien im Gesamtejakulat wird ermittelt, indem die Spermienzahl pro ml mit der Ejakulatmenge multipliziert wird. Die Beurteilung der *quantitativen Motilität* erfolgt bei 37° C in Bakerscher Lösung ebenfalls in der NEUBAUER und TÜRK'schen Zählkammer, getrennt nach beweglichen und unbeweglichen Spermien. Die Beweglichkeit wird prozentual 1/2, 2, 4 und 24 Stunden nach der Ejakulation angegeben. Der 1/2-Stunden-Wert gibt die *Primärmotilität*, der 4-Stunden-Wert die *Sekundärmotilität* an.

Die *qualitative Motilität* - die Spermienkinetik - bestimmen wir nach der Linienmethode von SILLO-SEIDL (1960). Dabei wird in das Okular ein Gläschen eingelegt, in das eine 1/2 cm lange Linie eingraviert ist. Es werden die Spermien gezählt, die sich vom Rande des Gläschens der eingravierten Linie in gerader Richtung nähern. Die Zeit, die das Spermatozoon von einem zum anderen Ende der Linie benötigt, wird abgestopt. Die Bestimmung erfolgt 1/2, 2 und 4 Stunden nach der Ejakulation.

Die Anwendung des *Eosin testes* erlaubt die Unterscheidung avitaler von unbeweglichen Spermien. 0,5 - 1 %ige wäßrige Eosinlösung wird zu gleichen Teilen mit Sperma gemischt, tote Spermien färben sich rot (Nekrospermie), lebende Spermien bleiben ungefärbt (Akinese).

Im *Differential spermogramm* bestimmen wir prozentual bei 200 ausgezählten Zellen morphologisch normale und pathologische Zellen. Die pathologisch geformten Zellen werden ausgezählt und nach Kopf-, Mittelstück- und Schwanzveränderungen sowie nach Zellen mit Protoplasmatropfen differenziert. Zellen der Spermatogenese sowie Epithelzellen, Spermiphagen und Leukozyten werden ebenfalls prozentual von 200 ausgezählten Zellen bestimmt. Die Fixierung und Färbung der Ausstriche erfolgt nach PAPANICOLAOU.

Die Ermittlung des initialen Fruktosewertes und der Fruktosewerte nach 2, 4 und 24 Stunden erfolgt durch die Methode nach ROE. Der Fruktoseverbrauch, die sog. Fruktolyse, läßt sich dann aus der Initialfruktose und dem entsprechenden späteren Fruktosewert errechnen.

Diese in jedem Fall durchgeführte anamnestische, klinische und spermatologische Untersuchung wurde in einigen Fällen durch weitere Spezialuntersuchungen ergänzt: Gonadotropinbestimmung im Urin, chromosomale Geschlechtsbestimmung sowie Hodenbiopsie. Die ersten beiden Untersuchungen führten wir an unserer Klinik durch. Patienten, bei denen wir eine Hodenbiopsie indiziert hielten, überwiesen wir an die urologische Universitätsklinik im Städt. Krankenhaus Westend Berlin. Die Beurteilung der Biopsiepräparate erfolgte in der andrologischen Abteilung des Berliner Universitätsklinikums Steglitz durch Herrn Prof. KADEN.

Hinweise zur Auswertung

Wir beschränkten uns bei der Auswertung auf die wichtigsten Spermio grammfaktoren, um die Arbeit übersichtlich zu gestalten und vergleichbare Daten zu erhalten. In Tabelle II sind diese Faktoren mit ihren Grenzwerten dargestellt.

Für die Auswertung unserer Therapieergebnisse standen uns 109 Patienten zur Verfügung. Eine größere Patientenzahl war zwar medikamentös behandelt worden, konnte jedoch zur Auswertung nicht herangezogen werden, weil sich die Männer den Spermio grammkontrollen entzogen oder die Behandlung frühzeitig abgebrochen hatten. Wir mußten daher da, wo weder Kontrollspermio gramme noch Angaben über eingetretene Konzeptionen vorlagen, auf die Aufnahme in unser Untersuchungsmaterial verzichten.

An unseren 109 Patienten wurden 184 mal medikamentöse Behandlungspläne durchgeführt. Die zeitlichen Abstände bei den mehrfach behandelten Fällen waren meist so groß, daß eine Überschneidung der therapeutischen Effekte der einzelnen Präparate nicht eintreten konnte. Folgt den Behandlungen in einigen Fällen zu schnell aufeinander, so wurden sie in der Auswertung nicht berücksichtigt, um die Therapieergebnisse der einzelnen Präparate nicht zu verfälschen.

In Tabelle III sind die eingesetzten Medikamente und die Häufigkeit ihrer Behandlung wiedergegeben.

Zur Auswertung der Behandlungserfolge setzten wir folgende Maßstäbe:

1. Vor der Behandlung untersuchten wir mindestens 2 Ejakulate bei möglichst gleicher Karenz.
2. Möglichst zwei- oder mehrmalige Untersuchung der Ejakulate bei gleicher Karenz unter der Therapie bis zu 6 Monaten danach.

Die Auswertung der Resultate führten wir nach einer Klassifizierung von SCHIRREN (1966) in vereinfachter Form durch. Wir halten sie für detailliert genug, um einen Aussagewert zu erhalten.

Ausgangspunkte sind jeweils die vor Beginn der Therapie erhaltenen Spermiogramme. Die sich dann unter oder nach Behandlung einstellende Verbesserung oder Verschlechterung ist folgendermaßen gekennzeichnet:

Verbesserung um mehr als 50 % (starke Verbesserung) = ++

Verbesserung um 10 % bis 49 % (mäßige Verbesserung) = +

unbeeinflusst = $\emptyset$

Verschlechterung um 10 % bis 49 % (mäßige Verschlecht.) = -

Verschlechterung um mehr als 50 % (starke Verschlecht.) = --

SCHIRREN betont, daß eine weitere Klassifizierung nicht mehr möglich sei, da dann auch die individuelle, physiologische Schwankungsbreite in die Beurteilung eingehen würde.

Bei dem Faktor Spermiendichte haben wir wegen der starken physiologischen Schwankungsbreite nur Zu- oder Abnahmen über

Spermienzahl

- a) absol. Polyzoosp. 1 Mrd / Ejakulat
- b) rel. Polyzoosp. 250 Mio / ml unter 1 Mrd / Ejakulat
- c) Normozoospermie: 40 - 250 Mio / ml
- d) Oligozoospermie 1 - 40 Mio / ml

Um bei der Bewertung des Behandlungserfolges Gruppen mit ungefähr gleichen Ausgangswerten zu erhalten, sind die Oligozoospermien in vier Gruppen aufgeteilt:

- 1. 20 - 40 Mio / ml
- 2. 5 - 20 Mio / ml
- 3. 1 - 5 Mio / ml
- 4. 1 Mio / ml (die frühere sog. Kryptospermie!)

Spermien - Motilität

- a) Primär - Motilität: 60 % - 1/2 Std.: Asthenozoospermie
- b) Sekundär-Motilität: 40 % - 4 Std.: Asthenozoospermie
- c) Kinetik: 50 Sek. / mm: Asthenozoospermie

Spermien - Morphologie

70 % normal geformte Spermien: Teratozoospermie

Initialfruktose,

sofern sie unterhalb 1200 γ /ml liegt.

Die im Bereich zwischen 1200 und 4500 γ /ml liegenden Initialfruktosewerte sind nicht berücksichtigt, da quantitative Veränderungen in diesem Bereich für die Fertilität unerheblich sind.

Tabelle II - Die wichtigsten Spermigrammfaktoren mit ihren Grenzwerten.

Tabelle II

Medikamente

Chemische Bezeichnung	Handelsname	Pat.Zahl
Methyltestosteron	Testoviron (buccal)	9
Testosteronpropionat	Testoviron	3
Testosteronönanthat	Testoviron-Depot	7
Mesterolon (niedrige Dosierung)	Proviron	46
Mesterolon (hohe Dosierung)	Proviron	9
	Tonol	54
HCG (human chorion gonadotropine)	Primogonyl	4
PMS (pregnant mare serum)	Anteron	2
PMS-Testosteronpropionat	Anteron-Testoviron	12
PMS-Mesterolon	Anteron-Proviron	2
PMS-HCG	Anteron-Primogonyl	1
HMG (human menopausal gonadotropine)	Humegon	3
SH 820	Schafshypophysen- versuchspräparat	12
Clómiphendihydrogencitrat	Dyneric	20

Tabelle III - Von uns eingesetzte Präparate mit jeweils dazugehöriger Patientenanzahl

50 % des Ausgangswertes als positive oder negative Änderung angesehen. Es ist klar, daß die optimalste Aussage nur durch individuelle Beurteilung des einzelnen Patienten zu erhalten ist. Kollektivbewertungen können zu Fehlinterpretationen führen. Um aber eine gewisse Übersichtlichkeit der Auswertung zu erhalten, haben wir - in Anlehnung an SCHIRREN - das Kollektiv so weit aufgeteilt, daß Gruppen mit ungefähr gleichen Ausgangswerten zu den Spermatozoenausgangszahlen beurteilt wurden.

Anschließend an die Auswertungstabellen der einzelnen Gruppen ist eine Kollektivauswertung gestellt, um später einen groben Vergleich zwischen allen von uns verwandten Medikamenten herstellen zu können.

Als eindeutige Therapieerfolge sind Konzeptionen anzusehen; die Angaben über eventuell eingetretene Aborte oder Partus wurden nicht berücksichtigt.

Besonders interessant schienen die Spermogrammveränderungen bei Eintritt von Konzeptionen. Nach Literaturangaben (SILLO-SEIDL, 1962) war zu erwarten, daß eine Konzeption nicht in jedem Fall mit einer Spermogrammverbesserung einhergehen muß.

Die bei den einzelnen Präparaten unter den spermatologischen Diagnosen angeführten Patientenzahlen stimmen nicht immer mit den in den Auswertungstabellen angeführten Patientenzahlen überein. Bei einigen erzielten Konzeptionen lag kein Kontrollspermogramm vor.

Im Rahmen unserer Untersuchungen beschränkten wir uns bei den Ehefrauen auf folgende wichtige Fakten wie Alter der Patientin, Dauer des Kinderwunsches und ob primäre oder sekundäre Sterilität bestand. Weiterhin wurden bei fast allen Frauen gynäkologische Sterilitätsursachen festgestellt bzw. ausgeschlossen.

Wichtig für die Auswertung der vorliegenden Untersuchungs- bzw. Therapieergebnisse ist die - fast einmalig exakte - Möglichkeit, beurteilen zu können, ob bei den im Zusammenhang mit andrologischer Behandlung eingetretenen Gravidität

täten die Ehefrauen mitbehandelt worden waren. So konnte der Behandlung des Ehemannes der alleinige Erfolg an der Konzeption nicht zugeschrieben werden.

Homologe Inseminationen während des Konzeptionsoptimums der Ehefrau führten wir in einigen Fällen unter oder kurz nach der Therapie des Mannes durch. Als männliche Indikation für diesen Eingriff galten Spermadefekte wie z. B. Oligo-Asthenoteratozoospermie. Als wichtige Forderung bei solchem Befund betrachteten wir eine einigermaßen zufriedenstellende Intaktheit der quantitativen und qualitativen Motilitätskriterien bei niedrigen Spermienzahlen oder versuchten sie medikamentös zu verbessern.

Einschränkungen von Therapieerfolgen zeigen Beobachtungen von SCHIRREN (1964) und LÜBKE (1969). SCHIRREN betont die "konzeptionsfördernde Wirkung" der durchgeführten andrologischen Untersuchung. LÜBKE erwähnt die suggestive Wirkung der erfolgreichen Spezialpraxis, die psychogene Therapieerfolge hervorbringen kann.

Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

A. Androgene und androgen wirksame Präparate

I. Methyltestosteron (Testosteron-buccal) Testosteronpropionat (Testoviron), Testosteronänanthat (Testoviron Depot)

a) Chemie

An Androgenen wurden von uns Methyltestosteron und die Ester Testosteronpropionat und Testosteronönanthat verwandt.

Methyltestosteron wird in Tablettenform buccal resorbiert. Dadurch wird die unmittelbare Resorption über die Pfortader und den Leberkreislauf umgangen. Die Einführung einer Alkylgruppe am C-17 Atom bedingt, daß die Oxydation und damit verbundene Inaktivierung in der Leber verhindert werden. Methyltestosteron ist besonders indiziert, wenn über längere Zeit kleine Androgendosen verabreicht werden sollen.

Testosteronpropionat wird intramuskulär injiziert, die Wirkung tritt schnell ein und dauert zwei bis fünf Tage.

b) Literatur

Nach den Untersuchungen TONUTTIS (1955) deutet vieles darauf hin, daß neben der normalen FSH-Wirkung ein Kontakt der Tubuluswand mit Testosteron für eine reguläre und vollständige Spermio-genese notwendig ist. Das Testosteron beeinflusst wahrscheinlich die Permeabilität und Feinstruktur der Tubuluswand und damit die Trophik des Samenepithels. Es unterstützt damit die Bereitstellung von befruchtungsfähigen Samenfäden. Zum anderen ist es durch Anregung der Samenbläschen- und Prostatasekretion dafür verantwortlich, daß die Samenfäden ein adäquates Milieu in einer chemisch richtig zusammengesetzten Samenflüssigkeit finden.

KIMMIG und SCHIRREN (1959) beschreiben als erste die systematische Anwendung von Methyltestosteron bei der postpuberalen Leydigzell-Insuffizienz in zyklusgerechter Medikation. Während der Oestrogenphase des biphasischen Zyklus der Ehe-

frau werden 5 - 10 mg Methyltestosteron dem Mann täglich buccal verabfolgt. Die Autoren halten diese Therapie deshalb für günstig, weil es bei der postpuberalen Leydigzell-Insuffizienz zu einem Anstieg der Initialfruktose über 1200 γ /ml kommt. Durch die 14tägige Behandlungspause und niedrige Dosierung ist die Therapie auch nicht schädlich.

Die Behandlung der postpuberalen Leydigzell-Insuffizienz mit Methyltestosteron findet auch bei anderen Autoren eine günstige Bewertung (NIKOLOWSKI, 1967; MEMMESHEIMER und WULF, 1969). Letztere sind sogar der Ansicht, daß die postpuberale Leydigzell-Insuffizienz die therapeutisch dankbarste männliche Fertilitätsstörung ist.

Neben Methyltestosteron ist das **T e s t o s t e r o n - p r o p i o n a t** häufig im Schrifttum zur Behandlung von Oligozoospermien leichteren Grades und bei Motilitätsstörungen angeführt. HEINKE und TONUTTI (1956) sahen in einigen Fällen von leichteren Oligozoospermien mit Motilitätsstörungen einen günstigen Einfluß auf die Spermiogenese. GLASS und HOLLAND (1963) berichteten über 17 Fälle von Oligozoospermien unterschiedlichen Grades, wobei sie bei 12 Patienten signifikante Besserungen von Spermienzahl, Motilität und Morphologie sowie Graviditäten bei 5 Patienten sahen. NIKOLOWSKI (1958) fand bei leichteren Oligozoospermien mit Motilitätsstörungen immer Motilitätsbesserung, jedoch keinen Anstieg der Spermienzahl. DA RUGNA (1958) beobachtete bei einer Gesamtdosis von 250 mg - 500 mg (5 mg Methyltestosteron jeden 2. Tag) außer einer Verbesserung der Motilität keinen Effekt. Bei täglichen Gaben von 5 mg Methyltestosteron sah er Verschlechterung der Motilität, aber Verbesserung der Morphologie. NIERMANN und NOLTING (1967) fanden bei 73 von 100 Patienten, die mit Testosteronpropionat in einer Dosierung von einmal wöchentlich 10 mg, insgesamt 60 mg, behandelt wurden, eine innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite unveränderte Spermienzahl ohne wesentliche Verbesserung der Motilität.

Testosteronönanthat zu 250 mg hat eine lange Depotwirkung von etwa 4 - 5 Wochen. Die lange Dauer des Depoteffektes erklärt sich durch die Kettenlänge der Fettsäure. 1952 hat HAGEDORN diese Dosierungshöhe angegeben. Er behandelte Patienten mit Oligozoospermien und sah dabei regelmäßig Motilitätsbesserungen und Zunahme der Spermienzahl. Der Wirkungseffekt des Testosteron im Önanthat sollte schneller und intensiver einsetzen als im Propionat.

Methyltestosteron (Testoviron buccal)

c) Indikation

An 9 Patienten führten wir eine Methyltestosteronbehandlung durch. Wir verabreichten 2 x 5 mg pro die buccal zyklusgerecht über 3 Zyklen. Das Alter der Patienten lag zwischen 25 und 32 Jahren, 7 wiesen eine primäre, 2 eine sekundäre Sterilität auf. 3 der 9 Patienten waren früher schon einmal hormonell behandelt worden, 6 wurden zum erstenmal behandelt. Kinderwunsch bestand seit 1/2 - 7 Jahren. Die bei einem Patienten durchgeführte Gonadotropin-Ausscheidungsbestimmung lag im Normbereich.

Die Ehefrauen waren 24 - 35 Jahre alt, 4 von ihnen sekundär, 5 primär steril. Bei 5 Frauen fanden wir zweifelhaftes, bei 4 keine Sterilitätsursachen, eine Frau war steril.

Folgende spermatologische Diagnosen kamen zur Behandlung:

- a) 2 x Asthenozoospermie
1 x Asthen-Teratozoospermie
1 x Teratozoospermie
 - b) 1 x Oligo+Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
1 x Asthen-Teratozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
1 x Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
1 x Teratozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
 - c) 1 x Oligo+Asthenozoospermie
-
- 9 Patienten

Auswertung siehe Tabelle IV.

Tabelle IV: Methyltestosteron (Testoviron buccal)

40 - 250 Mio.Spermien/ml

ad a)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			2	1	
pr. Mot.			2	1	
sek. Mot.		1		2	
Kinetik				2	
Morph.		2		1	

Init.-Frukt. < 1200 γ/ml

ad b)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		2		1	1
pr. Mot.			2	2	
sek. Mot.	1		1	2	
Kinetik		1		2	
Morph.		1	2	1	

< 1200 > 1200 γ/ml

Init.-Frukt. 3 1

20 - 40 Mio.Spermien/ml

ad c)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			1		
pr. Mot.			1		
sek. Mot.			1		
Kinetik		1			
Morph.				1	

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		2		3	2 1
pr. Mot.				5	3
sek. Mot.	1	1	2	4	
Kinetik		2		2	
Morph.		3	2	3	

< 1200 > 1200 γ/ml

Init.-Frukt. 3 1

Graviditäten

- ad a) 1. Asthenozoospermie, 4 Mo. nach Therapie ♂, Mio./ml Ø, pM-, sM-, Kin-, Mor-, ♀ nicht behandelt.
2. Teratozoospermie, 5 Mo. nach Therapie ♂, Mio./ml-pM. Ø, sM. +, Mor. +
3. Asthenozoospermie, unter Therapie ♂, kein Kontroll-Spermogramm, ♀ behandelt
- ad b) 1. Astheno-Teratozoospermie, Init.-Frukt. < 1200 γ/ml, 9 Mo. nach Therapie ♂, kein Kontroll-Spermogramm, ♀ nicht behandelt

Gesamtgraviditäten: 4

d) Beurteilung

Die Ausgangswerte unserer mit Methyltestosteron behandelten Gruppen lagen keinmal unter 20 Mio Spermien/ml. Eine gesetzmäßige Besserung einzelner Spermafaktoren war in keinem Fall anzutreffen sondern eher eine Verschlechterung, besonders der Motilitätsfaktoren. Dichte und Morphologie zeigten im wesentlichen gleichviel Verbesserungen wie Verschlechterungen.

Die im Schrifttum öfter beschriebene Besserung von Dichte und Motilität war in unserem Kollektiv nicht festzustellen. Wie erwartet, ließ das Methyltestosteron bei einem Patienten mit postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz die Fruktose auf normale Werte ansteigen. In den anderen drei Fällen mit erniedrigter Initialfruktose lag offenbar kein endogener Androgenmangel sondern ein Samenbläschen oder Prostata betreffendes pathologisches Geschehen vor.

Nur drei der neun Männer waren offenbar allein Ursache der sterilen Ehe.

e) Graviditäten

Den vier Graviditäten, die erzielt wurden, lagen Ausgangswerte von über 40 Mio/ml zugrunde. Es bestanden nur Störungen der Motilität, in 2 Fällen auch der Morphologie. Die Korrelationen der Spermiogramme zu den Graviditäten waren sehr unterschiedlich; im Falle der Teratozoospermie verbesserte sich die Morphologie, im Falle der einen Asthenozoospermie verschlechterte sich die Motilität noch weiter. Von den anderen beiden Patienten liegt leider kein Kontrollspermiogramm vor.

Die 4 unter und nach Methyltestosteron eingetretenen Graviditäten konnten nur im Falle einer Asthenozoospermie und einer Astheno-Teratozoospermie mit erniedrigter Initialfruktose auf die alleinige Behandlung des Ehemannes zurückgeführt werden; in den beiden anderen Fällen, wo bei den Ehemännern eine Teratozoospermie und eine Asthenozoospermie vorlag, waren die Ehefrauen behandelt worden.

Testosteronpropionat (Testoviron)

c) Indikation

3 Patienten erhielten wöchentlich 2 x 10 mg Testosteronpropionat über 3 Wochen.

Die Patienten waren zwischen 26 und 31 Jahre alt, 2 primär, einer sekundär steril; 2 der Patienten waren früher schon einmal hormonell vorbehandelt, einer wurde zum erstenmal behandelt. Kinderwunsch bestand zwischen einem und drei Jahren.

Die beiden Gonadotropinbestimmungen zeigten Normogonadotropie. Die bei der Oligo-Asthenoteratozoospermie 4. Grades durchgeführte Hodenbiopsie ließ eine hormonelle Therapie indiziert erscheinen, da das Bild einer Spermiogenesehemmung ohne stärkere Tubulusveränderung vorlag.

Das Alter der Ehefrauen, von denen eine früher schon einmal mit dem Ehemann konzipiert hatte, lag zwischen 25 und 29 Jahren, alle 3 waren nach Durchuntersuchung ohne erkennbare Sterilitätsursache. Folgende spermatologische Diagnosen lagen vor:

- a) 1x Oligo-1-Asthenoteratozoospermie
- b) 1x Oligo-2-Asthenoteratozoospermie
- c) 1x Oligo-4-Asthenoteratozoospermie

3 Patienten

Auswertung siehe Tabelle V.

d) Beurteilung

Die geringe Zahl von drei Patienten hat wenig Aussagekraft, so daß eine Beurteilung des Präparates zurückhaltend zu erfolgen hat.

Es ist bemerkenswert, daß bei den beiden schweren Störungen keine Verschlechterung von Faktoren eintrat. Auffällig waren in beiden Fällen über 50 %ige Spermiendichteerhöhungen. Auch die anderen Faktoren besserten sich teilweise. Beeinflussung durch das Präparat war also bei beiden verschiedenen Schweregraden gleich.

Tabelle V: Testosteronpropionat (Testoviron)

20 - 40 Mio.Spermien/ml

ad a) 1 Pat. mit Oligo-l-Astheno-Teratozoospermie, kein Kontrollspermiogramm

1 Mio.Spermien/ml

ad c)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	1				
pr. Mot.	1				
sek. Mot.			1		
Kinetik	1				
Morph.			1		

5 - 20 Mio.Spermien/ml

ad b) ++ + Ø - --

Mio./ml	1				
pr. Mot.		1			
sek. Mot.		1			
Kinetik			1		
Morph.		1			

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	2				
pr. Mot.	1	1			
sek. Mot.		1	1		
Kinetik	1		1		
Morph.		1	1		

Graviditäten

ad a) Oligo-l-Astheno-Teratozoospermie

3 Wo. nach Therapie ♂, kein Kontroll-Spermiogramm,
♀ nicht behandelt.

Gesamtgraviditäten: 1

e) Graviditäten:

Leider fehlt bei der einen Gravidität, die eintrat, ein dazu gehöriges Kontrollspermiogramm, so daß keine Korrelation beurteilt werden kann. Diese Gravidität trat kurz nach der Behandlung bei der leichtesten Störung ein, die einen Ausgangswert von über 20 Mio Spermien/ml hatte. Die erzielte Gravidität ist offenbar auf die alleinige Behandlung des Mannes zurückzuführen.

Testosteronönanthat (Testoviron-Depot)

c) Indikation

7 Patienten behandelten wir mit einem Depot-Präparat. Wir verabreichten 250 mg Testosteronönanthat intramuskulär im Abstand von 4 Wochen, insgesamt 2 - 4 mal. Diese Dosierung ist geeignet, einen gleichmäßigen, nicht zu hohen Androgenspiegel herbeizuführen, ohne daß es zu einem Rebound-Effekt kommt. In einem etwas kürzeren Abstand, 3 Wochen, verabfolgten wir das Depot-Präparat bei einer absoluten Polyzoospermie, um eine leichte Depression der Spermiogenese herbeizuführen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 30 und 45 Jahren, 5 von ihnen waren schon früher hormonell behandelt worden, 2 wurden zum ersten Mal behandelt. 6 Männer wiesen eine primäre, einer eine sekundäre Sterilität auf. Kinderwunsch bestand zwischen 2 und 16 Jahren. Die bei 2 Patienten bestimmten Gonadotropine waren einmal im Normbereich, einmal - bei einer Asthenozoospermie mit erniedrigten Fruktosewerten - waren sie auf 96 - 192 MUE erhöht. Hodenbiopsien waren bei keinem Patienten vorgenommen worden.

Das Alter der Ehefrauen lag zwischen 29 und 36 Jahren, 3 der Ehefrauen waren primär, 3 sekundär steril. Bei 2 Frauen fanden wir eine gynäkologische Ursache der Sterilität, 3 waren offenbar ohne Sterilitätsursachen, bei 2 Frauen war der Befund zweifelhaft.

Wir behandelten folgende spermatologische Diagnosen:

- a) 1 × Absolute Polyzoospermie
 - b) 1 × Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
 - 2 × Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
 - 1 × Astheno-Teratozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
 - 1 × Oligo-1-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
 - c) 1 × Oligo-1-Asthenozoospermie
-
- 7 Patienten

Auswertung siehe Tabelle VI.

d) Beurteilung

Die von HAGEDORN (1952) bei dieser Dosierung beschriebene regelmäßige Besserung konnten wir nicht beobachten. Bemerkenswert-erweise veränderte sich die Morphologie in keinem Fall. Ein Überwiegen der Besserung oder Verschlechterung der Faktoren konnte bis auf ein geringes Überwiegen der Besserung bei der sekundären Motilität und Kinetik nicht beobachtet werden.

Bei 5 Patienten mit erniedrigtem Fruktosespiegel, zum Teil kombiniert mit Störungen der Motilität, Morphologie und Dichte, lag offenbar in keinem Fall eine postpuberale Leydigzell-Insuffizienz vor, da der Fruktosespiegel keinmal eine wesentliche Änderung zeigte.

3 der 7 Männer waren allein Ursache der sterilen Ehe.

e) Graviditäten

Eine Depression der absoluten Polyzoospermie zur Normozoospermie konnte durch eine etwas höher dosierte Therapie erreicht werden, die dann eine Gravidität zur Folge hatte. Das entspricht einer positiven Korrelation zum Spermogramm. Da die Ehefrau nicht mitbehandelt wurde, also offenbar fertil war, könnte die Ursache der vorhergehenden 4 1/2-jährigen Sterilität durch die absolute Polyzoospermie mit über 1 Mrd Spermien im Ejakulat bedingt sein.

Eine weitere Gravidität, die bei einem therapieresistenten Fruktosemangel eintrat, - die erniedrigte Initialfruktose reagierte nicht auf die Testosteronönanthrat-Behandlung - erfolgte nach Insemination unter Fruktosezusatz. Der Behandlungserfolg war daher in diesem Fall nicht auf die Testo-

Tabelle VII: Testosteronnanthat (Testoviron-Depot)

250 Mio.Spermien/ml					20 - 40 Mio.Spermien/ml				
ad a)	++	+	Ø	- --	ad c)	++	+	Ø	- --
Mio./ml				1	Mio./ml		1		
pr. Mot.			1		pr. Mot.			1	
sek. Mot.			1		sek. Mot.			1	
Kinetik			1		Kinetik				
Morph.			1		Morph.			1	

Init.-Frukt. < 1200 ♂/ml

ad b)	++	+	Ø	- --
Mio./ml	1			4
pr. Mot.	1	1	2	1
sek. Mot.	2	1	1	1
Kinetik	3		1	1
Morph.			5	

< 1200 > 1200 ♂/ml

Init.-Frukt. 5

Zusammenfassung

	++	+	Ø	- --
Mio./ml	1	1		4 1
Pr. Mot.	1	1	3	2
sek. Mot.	2	1	3	1
Kinetik	3		2	1
Morph.			7	

< 1200 > 1200 ♂/ml

Init.-Frukt. 5

Graviditäten

- ad a) Absolute Polyzoospermie, sofort nach Therapie, Mio./ml --, p.M.Ø s.M.Ø, Kin.Ø, Morph.Ø, ♀ nicht behandelt
- ad b) Asthenozoospermie - Init.-Frukt. < 1200 ♂/ml, 16 Mo. nach Therapie ♂, ♀ nicht behandelt, Insemination mit Fruktosezusatz

Gesamtgraviditäten: 2

steronönanthat-Therapie zurückzuführen. Die Ehefrau war ohne Sterilitätsursachen und nicht mitbehandelt worden.

II. Mesterolone (Proviron)

a) Chemie

Mesterolone wurde 1966 in die Androgentherapie eingeführt. Es ist als 10- und 25 mg-Tablette im Handel erhältlich. Mesterolone ist ein Steroid aus der Androstan-Reihe. Seine chemische Bezeichnung lautet: 17-beta-hydroxy-1 alpha-methyl-5 alpha-androstan-3-on. Es ist oral gut wirksam und leberverträglich. Bisher wurden keine cholestatischen Reaktionen beobachtet. Es gleicht im metabolischen Verhalten weitgehend dem Testosteron, denn es wird vorwiegend im Harn und zu kleinem Teil im Stuhl ausgeschieden; infolgedessen kommt es zur Erhöhung der 17-Ketosteroide. Eine Umwandlung zu Östrogenen findet jedoch nicht statt.

Neben der guten oralen Wirksamkeit ist besonders wichtig, daß das Präparat keine antigonadotrope Wirkung hat. Unter Mesterolone wird die Gonadotropinausscheidung nicht vermindert (LASCHET, U., LASCHET, L., PAARMANN, H. F., 1966). Ein weiterer Beweis für die fehlende Hemmung der Gonadotropinsekretion liegt darin, daß keine Reduzierung der körpereigenen Testosteronproduktion eintritt (GERHARD, E., NIEUWEBOER, B. und RICHTER, E., 1969).

Auf die Funktion von Prostata und Samenbläschen hat es gleiche Wirkung wie Methyltestosteron. Die androgene Wirkungsstärke beider Steroide stimmt etwa überein. Auch in höheren Dosen ist ein hemmender Einfluß auf Hypophyse und Keimdrüsen minimal (PETRY, R., HEINZ, H. A., SCHMIDT-ELMENDORFF, H. und RAUSCH-STROOMANN, J. G., 1967).

b) Literatur

DA RUGNA (1968) behandelte 197 Patienten mit unterschiedlichen Dosen, - Gesamtdosis: 400 - 600 mg - und beobachtete signifikante Verbesserungen der morphologischen Werte. Qua-

litätsverbesserungen ohne Signifikanz traten bei der Motilität und Konzentration auf, jedoch bei doppelter Dosierung (1200 mg) nur morphologische Verbesserungen. Graviditäten stellten sich in 14 Fällen ein. Die Erfolgsquote lag demnach bei 7 %. Das Präparat wurde gut vertragen, nur bei 4 % der Patienten wurden Nebenwirkungen beobachtet.

KADEN (1968) verabreichte 9 Patienten für die Dauer von 3 Monaten 20 - 30 mg Mesterolon täglich und stellte keine wesentliche Besserung seiner Oligozoospermiefälle fest, weist aber auf sein kleines Patientengut hin.

SCHIRREN (1966) versuchte Mesterolon bei 12 Patienten mit postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz in einer Dosierung von 2 x 10 mg/die über 4 Wochen. Nach Ansprechen auf die Therapie erfolgte Einstellung auf zyklusgerechte Verabreichung bis zu 6 Monaten. Die vorher herabgesetzte Initialfruktose stieg in allen 12 Fällen an. Motilität und Morphologie blieben im wesentlichen unbeeinflusst, die Spermatozoenzahlen schwankten erheblich: 6 Abnahmen, 4 Zunahmen, in 2 Fällen trat keine Änderung ein. SCHIRREN faßt die Abnahmen nicht als negativen Effekt auf, sondern ordnet die Spermatozoenzahländerungen bei den relativ hohen Ausgangswerten in den normalen Schwankungsbereich ein. Bei Oligozoospermie bevorzugt er Mesterolon in Kombination mit Serumgonadotropin.

NIERMANN und NOLTING (1966) berichten über 100 Patienten mit Oligozoospermien verschiedenen Grades, die pro Tag 30 mg bei einer Gesamtdosis von 630 mg erhielten. Motilität und Morphologie zeigten keine wesentlichen Veränderungen. 24 Patienten wiesen eine signifikante Zunahme der Spermienzahl auf, bei den anderen 66 Patienten blieb die Spermienzahl innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite unverändert. Zu einem besseren Ergebnis kamen die Autoren, wenn sie die Samenfadenzahl im Gesamtejakulat der Bewertung zu Grunde legten. Dabei zeigten 33 Patienten eine über 50 %ige Zunahme der Spermienzahl, 9 Patienten eine Verminderung, sowie 38 Patienten keine wesentliche Veränderung.

c) Indikation.

Wir behandelten 55 Patienten mit Mesterolol und unterteilten in Gruppen mit niedriger und hoher Dosierung. 46 Patienten erhielten 30 - 50 mg/die über 4 - 12 Wochen. 9 Patienten bekamen anfänglich 30 - 50 mg/die, dann wurde die Dosis für ca. 4 Wochen auf 100 mg/die gesteigert; die Gesamtdauer der Behandlung betrug 8 - 14 Wochen.

Das Alter der 55 Patienten lag zwischen 23 - 40 Jahren, 40 wiesen eine primäre, 11 eine sekundäre Sterilität auf, die restlichen 4 konnten anamnestisch nicht geklärt werden. Der kürzeste Kinderwunsch betrug 1/2 Jahr, der längste 16 Jahre. 35 der 55 Patienten wurden zum erstenmal hormonell behandelt, 20 waren zu einem früheren Zeitpunkt schon einmal behandelt worden. Bei 15 Patienten wurden Gonadotropine bestimmt, die 1mal hypogonadotrope, 11mal normogonadotrope, 3mal hypergonadotrope Werte zeigten. Die bei fast allen Patienten durchgeführten Leberfunktionsproben (Fermentbestimmungen: SGOT und SGPT) mit laufenden Kontrollen ergaben keine pathologischen Ergebnisse. Die an 6 Patienten vollzogenen Hodenbiopsien zeigten Ergebnisse, die eine Hormontherapie durchaus zuließen. Die Biopsien ergaben Bilder der Spermiogenesehemmung oder des Spermiogenesestops ohne wesentliche pathologische Veränderungen der Tubuluswände oder des Interstitiums.

Das Alter der Ehefrauen lag zwischen 20 und 45 Jahren, 38 gaben eine primäre, 9 eine sekundäre Sterilität an, bei 8 Frauen bekamen wir keine Angaben. 20 Frauen waren ohne Sterilitätsursachen, bei 7 war es zweifelhaft, 19 Frauen zeigten eine gynäkologische Ursache der Sterilität.

Die spermatologischen Diagnosen der ersten Gruppe (46 Männer) waren folgende:

- a) 1 x Relative Polyzoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
1 x Relative Polyzoo-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
- b) 7 x Astheno-Teratozoospermie
2 x Asthenozoospermie

- c) 6 x Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
 - 1 x Astheno-Teratozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
 - 2 x Oligo-1-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
 - 2 x Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
 - d) 3 x Oligo-1-Asthen-Teratozoospermie
 - 3 x Oligo-1-Teratozoospermie
 - 1 x Oligo-1-Asthenozoospermie
 - e) 13 x Oligo-2-Asthen-Teratozoospermie
 - 2 x Oligo-2-Asthenozoospermie
 - 1 x Oligo-2-Teratozoospermie
 - f) 1 x Oligo-3-Asthen-Teratozoospermie
- 46 Patienten

Auswertung siehe Tabelle VII.

Folgende spermatologische Diagnosen lagen bei der 2. Gruppe (9 Männer) vor:

- a) 1 x Astheno-Teratozoospermie
 - 1 x Asthenozoospermie
 - b) 2 x Astheno-Teratozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
 - 1 x Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
 - c) 1 x Oligo-2-Asthen-Teratozoospermie
 - d) 2 x Oligo-3-Asthen-Teratozoospermie
 - e) 1 x Oligo-4-Asthen-Teratozoospermie
- 9 Patienten

Auswertung siehe Tabelle VIII.

d) Beurteilung (1. Gruppe - 46 Patienten)

Unter den 46 Patienten, die wir mit Mesterolone in niedriger Dosierung behandelten, zeigten sich bei der Kollektivbeurteilung überwiegende Besserungen der sekundären Motilität, Kinetik und Morphologie. Verbesserungen und Verschlechterungen bei den Faktoren Dichte und Primärmotilität hielten sich die Waage. Die Fertilitätsstörungen verschiedener Schweregrade wurden ungefähr in gleichem Maße beeinflusst. Ein be-

Tabelle VII: Mesterolone (Proviron) - niedrige Dosierung

250 Mio.Spermien/ml - Init.-Frukt. < 1200 γ /ml						20 - 40 Mio.Spermien/ml					
ad a)	++	+	$\emptyset$	-	--	ad d)	++	+	$\emptyset$	-	--
Mio./ml			1		1	Mio./ml	2	1	2	1	1
pr. Mot.		1	1			pr. Mot.	1	1	3	1	1
sek. Mot.			2			sek. Mot.	2		3	1	1
Kinetik		1	1			Kinetik	2	1	2	1	1
Morph.			2			Morph.		2	4	1	

< 1200 > 1200 γ /ml

Init.-Frukt. 1 1

40 - 250 Mio.Spermien/ml

ad b)	++	+	$\emptyset$	-	--
Mio./ml	2		2	3	2
pr. Mot.	1	2	2	3	1
sek. Mot.	2		4	3	
Kinetik	2		3	3	1
Morph.	1	1	5	2	

Init.-Frukt. < 1200 γ /ml

ad c)	++	+	$\emptyset$	-	--
Mio./ml		3	3	4	1
pr. Mot.			5	6	
sek. Mot.	1	1	8	1	
Kinetik		5	6		
Morph.		1	7	3	

< 1200 > 1200 γ /ml

Init.-Frukt. 9 2

5 - 20 Mio.Spermien/ml

ad e)	++	+	$\emptyset$	-	--
Mio./ml	1	4	7	3	1
pr. Mot.	5	3	5	1	2
sek. Mot.	4	4	5	2	1
Kinetik	1	4	5	5	1
Morph.	1	7	4	4	

1 - 5 Mio. Spermien/ml

ad f)	++	+	$\emptyset$	-	--
Mio./ml			1		
pr. Mot.			1		
sek. Mot.		1			
Kinetik			1		
Morph.			1		

Zusammenfassung

	++	+	$\emptyset$	-	--
Mio./ml	5	8	16	11	6
pr. Mot.	7	7	17	11	4
sek. Mot.	9	6	22	7	2
Kinetik	5	11	18	9	3
Morph.	2	11	23	10	

< 1200 > 1200 γ /ml

Init.-Frukt. 10 3

Graviditäten

<u>ad b)</u> Astheno-Teratozoospermie, 4 1/2 Mo.nach Therapie ♂ Mio./ml $\emptyset$, p.M.-, s.M.-, Kin.-, Mor.+, ♀ behandelt.	<u>ad c)</u> Postpuberale Leydigzell- Insuffizienz, sofort nach Therapie ♂, kein Spermio- gramm, ♀ behandelt
<u>ad d)</u> Oligo-1-Astheno-Teratozoosp. unter Therapie ♂, Mio/ml+, p.M.++, s.M.++, Kin.-, Mor.-, ♀ nicht behandelt.	<u>ad e)</u> Oligo-2-Teratozoospermie, sofort nach Therapie ♂, Mio/ml $\emptyset$, p.M.-, s.M. $\emptyset$, Kin.-, Mor.-, ♀ nicht behandelt.

Gesamtgraviditäten: 4

Tabelle VIII: Mesterolone (Proviron) - hohe Dosierung

40 - 250 Mio.Spermien/ml

ad a)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	1		1		
pr. Mot.		1		1	
sek. Mot.			1		1
Kinetik		1	1		
Morph.			1	1	

1 - 5 Mio. Spermien/ml

ad d)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1	1		
pr. Mot.			2		
sek. Mot.		1	1		
Kinetik			2		
Morph.		1			1

Init.-Frukt. < 1200 γ/ml

ad b)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		2		1	
pr. Mot.	2	1			
sek. Mot.	2	1			
Kinetik		2	1		
Morph.		1	1	1	

1 Mio. Spermien/ml

ad e)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			1		
pr. Mot.		1			
sek. Mot.		1			
Kinetik		1			
Morph.					1

< 1200 > 1200 γ/ml

Init.-Frukt. 1 2

.5 - 20 Mio.Spermien/ml

ad c)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1			
pr. Mot.		1			
sek. Mot.			1		
Kinetik			1		
Morph.			1		

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	2	3	3	1	
pr. Mot.	3	3	2	1	
sek. Mot.	2	4	2		1
Kinetik		5	4		
Morph.		3	2	4	

< 1200 > 1200 γ/ml

Init.-Frukt. 1 2

Graviditäten:

ad a) Asthenozoospermie, 12 Mo. nach Therapie ♂, kein Kontrollspermiogramm, ♀ nicht behandelt.

Gesamtgraviditäten: 1

merkenswerter Unterschied der Wirksamkeit in Beziehung zu der Schwere des Fertilitätsbefundes war nicht festzustellen. Eine gesetzmäßige Besserung bestimmter Faktoren erfolgte nicht.

Die beiden relativen Polyzospermien gingen, wie im Schrifttum häufig beschrieben, mit erniedrigten Fruktosewerten einher. Sie beruhten in einem Fall auf einer postpuberalen Leydigzell-Insuffizienz und stiegen durch die Mesterolone-Therapie auf physiologische Werte. Weitere 11 Patienten mit erniedrigten Fruktosewerten, die z. T. kombiniert mit Störungen der Dichte, der Motilität oder Morphologie vorlagen, waren in 3 Fällen auf eine postpuberale Leydigzell-Insuffizienz, in 8 Fällen wahrscheinlich auf Defekte an Samenbläschen oder Prostata zurückzuführen.

20 der 46 Patienten waren alleinige Ursache der sterilen Ehe.

e) Graviditäten (1. Gruppe)

Eine relativ niedrige Quote der 4 Graviditäten stellte sich ein, wobei die Spermatozoenausgangswerte nur in einem Fall unter 20 Mio/ml lagen. Die Korrelation der Spermioграмme zu der Gravidität war in einem Falle negativ, dabei war die Ehefrau nicht mitbehandelt worden. In einem Fall änderte sich das Spermioграмm unwesentlich, die Ehefrau war mitbehandelt. Bei einer Oligo-Asthenoteratozoospermie 1. Grades ergab sich eine positive Korrelation zwischen Gravidität und Spermioграмm bei Nicht-Mitbehandlung der Ehefrau. Eine Gravidität trat bei postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz mit Normozoospermie bei Mitbehandlung der Ehefrau ein. Ein Kontrollspermioграмm lag nicht vor.

d) Beurteilung (2. Gruppe - 9 Patienten)

Bei den 9 Männern, die mit hohen Provirondosen behandelt wurden, war ein starkes Überwiegen der Besserung bei der Spermiedichte und den Motilitätsfaktoren festzustellen. Nur die Verbesserungen und Verschlechterungen der Morphologie zeigten ungefähr gleiche Werte. Die verschiedenen Schweregrade der Fertilitätsstörungen waren annähernd gleich an den positiven Ergebnissen beteiligt, so daß kein bemerkens-

werter Unterschied der Wirksamkeit in Beziehung zu der Schwere des Fertilitätsbefundes resultierte; dieses Ergebnis wird durch den zahlenmäßig geringen Prozentsatz der schweren Fertilitätsstörungen eingeschränkt. Gesetzmäßige Besserung fand sich bei keinem Faktor. Hervorzuheben ist, daß sich die Kinetik in keinem Fall verschlechterte.

Bei zwei postpuberalen Leydigzell-Insuffizienzen stieg die Initialfruktose auf physiologische Werte an.

5 der 9 Patienten waren offenbar allein Ursache der kinderlosen Ehe.

e) Graviditäten (2. Gruppe)

Die sicher fertile Ehefrau eines Patienten mit einer Asthenozoospermie konzipierte 12 Monate nach der Mesterolon-Therapie des Mannes. Da kein Kontrollspermiogramm vorlag, kann über einen Zusammenhang zwischen Therapie und eingetretener Schwangerschaft keine Aussage gemacht werden.

Ein Vergleich zwischen hohen und niedrigen Provirondosen zeigt bei allen Faktoren nach hoher Dosierung wesentlich bessere Ergebnisse. Allerdings trat dabei nur eine Gravidität ein. Unsere Resultate divergieren zu denen DA RUGMA's (1968), der bei doppelter Provirondosierung nur günstige morphologische Ergebnisse, bei den anderen Faktoren Besserungen bei niedriger Dosierung beobachtete.

III. Tonol

a) Chemie

Das Präparat "Tonol" ist ein Kombinationspräparat folgender Zusammensetzung:

1. 7,5 mg Mesterolon
2. 10 mg Tocopherol als Acetat
3. 3 mg Yohimbin-Hydrochlorid
4. 0,1 mg Strychninnitrat
5. 10 mg Magnesiumnicotinat

b) Literatur

ad 1): Das Mesterolone wurde bereits besprochen.

ad 2): Wirkungsmechanismus und Wirksamkeit des V i t a -
m i n E (alpha-Tocopherol) sind noch sehr umstritten.
Nach NIKOLOWSKI (1967) kann als gesichert gelten,
daß unter Vitamin E-Zufuhr eine Produktionssteige-
rung der kortikotropen, thyreotropen und gonadotropen
Hypophysenvorderlappenhormone einsetzt. Das würde
zur Stimulierung der Keimdrüsen und zur Anregung
der Spermiogenese führen. Weiterhin soll beim Vita-
min E Mangeltier eine Reduzierung des Keimepithels
bis auf die Sertolizellen stattfinden.

KIESSLING (1962) zeigt in einer Arbeit, daß im Tier-
versuch nach Wärmeschädigung der Testes der Repopu-
lationsgrad unter Vitamin E größer ist als nach
Serumgonadotropin-Testosteron oder nach Choriogona-
dotropin.

SILLO-SEIDL (1962) beschreibt einen Zusammenhang
zwischen Spermienmotilität und Vitamin E-Gehalt des
menschlichen Spermaplasmas. Bei Überdosierung von
Vitamin E kann ein ähnlicher Bremseffekt eintreten
wie durch männliches Hormon. NIKOLOWSKI (1967) be-
tont, daß "Vitamin E am zuverlässigsten von allen
angewandten Therapeutika die Spermienzahl an hob",
wenn bestimmte Dosierungsrichtlinien beachtet werden:
je hochgradiger die tubuläre Funktion gestört ist,
um so niedriger ist zu dosieren. Bei Spermienzahlen
zwischen 10 und 20 Mio./ml täglich 10 mg Toko-
pherol, zwischen 20 und 40 Mio. Spermien/ml täglich
20 mg Tokopherol (und anschließend Testosteron). DA
RUGNA (1958) sah unter alleiniger Vitamin E-Behand-
lung (10 - 20 mg täglich über 3 Monate, 10 Fälle)
eine auffallende Verbesserung der Morphologie. Eben-
falls positiven Morphologieeinfluß zeigen die Ergeb-
nisse von SCHIRREN (1966), der jedoch in Kombination
mit Testosteron behandelte. Bei 8 Patienten mit
Spermatozoenzahlen unter 3 Mio./ml war ein besond-
ers deutliches Verschwinden der deformierten Spermatozoen

zu sehen, während die Spermiendichte fast unbeeinflusst blieb.

ad 3): Y o h i m b i n ist ein Aphrodisiakum, daß die Reflexerregbarkeit der Sexualzentren, besonders des im Sakralmark gelegenen Erektionszentrums erhöht und peripher zu einer Gefäßerweiterung im Bereich der Genitalsphäre (sowie auch der Haut, des Darmkanals und der Nieren) führt.

ad 4): S t r y c h n i n steigert in kleinsten Dosen ebenfalls die nervale Reflexerregbarkeit, vornehmlich an der Medulla oblongata und unterstützt dadurch die tonisierende Yohimbin-Wirkung.

ad 5): Das M a g n e s i u m n i c o t i n a t hat eine gefäßerweiternde und allgemein stimulierende Wirkung.

DOMINGUEZ (1967) behandelte 19 Patienten mit T o n o l. Es handelte sich um Oligozoospermien verschiedenen Grades zum Teil kombiniert mit Astheno- oder Teratozoospermien. Die Gesamtmenge des Ejakulates stieg bei fast allen Patienten an. Die Spermienzahl/ml vermehrte sich bei sämtlichen Patienten. Günstig wurde auch die Motilität beeinflusst; die Teratozoospermien verschwanden in allen Fällen völlig.

c) Indikation

54 Patienten wurden von uns mit Tonol nach folgenden Dosierungsrichtlinien behandelt: anfangs (7 - 10 Tage) 3 Kapseln, später 2 - 1 Kapsel Tonol täglich. Gesamtdauer der Behandlung 6 - 8 Wochen.

Das Alter der Patienten lag zwischen 24 und 52 Jahren, bei 41 Patienten eruierten wir primäre, bei 13 Patienten sekundäre Sterilität. Die Dauer des Kinderwunsches betrug als kürzestes 1/2, als längstes 15 Jahre. 40 Patienten wurden zum erstenmal behandelt, 14 waren früher schon einmal hormonell behandelt worden. Die bei 14 Patienten durchgeführten Gonadotropinbestimmungen zeigten nur in einem Fall eine Hypergonadotropinurie, die anderen 13 Teste zeigten Normwerte.

Die 7 Hodenbiopsien wiesen relativ günstige Ergebnisse auf, so daß eine hormonelle Therapie gerechtfertigt erschien. Das Alter der dazugehörigen Ehefrauen lag zwischen 20 und 40 Jahren, 35 waren primär, 16 sekundär steril, bei 3 Frauen konnte diese Frage nicht geklärt werden. Eindeutig gynäkologische Ursachen für die Sterilität fanden wir bei 16, zweifelhafte bei 5 Frauen, während bei 33 Patientinnen keine Sterilitätsursachen zu finden waren.

Folgende spermatologische Diagnosen lagen vor:

- a) 1 x Absolute Poly-Asthenozoospermie
1 x Relative Poly-Asthenozoospermie
 - b) 9 x Astheno-Teratozoospermie
1 x Teratozoospermie
6 x Asthenozoospermie
 - c) 2 x Oligo-1-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
2 x Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
1 x Astheno-Teratozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
1 x Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
 - d) 6 x Oligo-1-Astheno-Teratozoospermie
2 x Oligo-1-Asthenozoospermie
2 x Oligo-1-Teratozoospermie
 - e) 1 x Oligo-2-zoospermie
14 x Oligo-2-Astheno-Teratozoospermie
3 x Oligo-2-Asthenozoospermie
 - f) 1 x Oligo-3-Astheno-Teratozoospermie
 - g) 1 x Oligo-4-Astheno-Teratozoospermie
- 54 Patienten

Auswertung siehe Tabelle IX.

d) Beurteilung

Eine gesetzmäßige Besserung einzelner Spermafaktoren war nicht festzustellen, jedoch zeigte sich bei der Kollektivbeurteilung ein deutliches Überwiegen der Besserung einzelner Spermafaktoren gegenüber den Verschlechterungen. Starke

Verschlechterungen traten nur selten auf. Die meisten Besserungen fanden sich bei der sekundären Motilität. Ein bemerkenswerter Unterschied der Wirksamkeit in Beziehung zur Schwere des Fertilitätsbefundes zeigte sich nicht. Fertilitätsstörungen verschiedener Schweregrade hatten keine auffallend unterschiedlichen Ergebnisse nach Tonolbehandlung.

2 Patienten mit postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz zeigten unter der Behandlung wieder physiologische Fruktosewerte; dabei stellte sich in einem Fall eine Gravidität ein.

Unsere spermatologischen Ergebnisse sind nicht so günstig wie DOMINGUEZ' (1967), der bei 19 Patienten Dichtezunahmen und vollkommenes Verschwinden der Teratozoospermien feststellte, jedoch keine Graviditätsangaben machte. Die Ausgangswerte der Spermiedichte lagen jedoch in keinem Fall unter 20 Mio./ml.

Unter den 54 sterilen Ehen waren in 33 Fällen die Männer alleinige Ursache.

e) Graviditäten

Wir erreichten die relativ hohe Anzahl von 13 Graviditäten unter 54 Patienten, doch lag die Spermienzahl nur in einem Fall unter 20 Mio./ml. In drei Fällen erfolgten Inseminationen. In 6 Fällen der Graviditäten korrelierten die Spermio-gramme positiv, 2 mal negativ. In einem Fall änderte sich das Spermio-gramm nicht. 4 mal stand uns kein Kontrollspermio-gramm zur Verfügung. 6 Ehefrauen waren nicht mitbehandelt worden, so daß in diesen Fällen dem Tonol der alleinige Erfolg an den eingetretenen Konzeptionen zugeschrieben werden könnte.

Tabelle IX: Tonol

250 Mio. Spermien/ml					
ad a)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml				1	1
pr. Mot.	1		1		
sek. Mot.	1				1
Kinetik	1	1			
Morph.		2			

40 - 250 Mio.Spermien/ml					
ad b)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	1	2	4	6	1
pr. Mot.	2	5	5	1	1
sek. Mot.	2	6	2	3	1
Kinetik	1	6	2	5	
Morph.	1	4	7	2	

Init.-Frukt. < 1200 γ/ml					
ad c)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	2	1	2		
pr. Mot.		3	1	2	
sek. Mot.	1	1	3	1	
Kinetik		3		2	1
Morph.	1	1	2	2	

 < 1200 > 1200 γ/ml
 Init.-Frukt. 4 2

20 - 40 Mio.Spermien/ml					
ad d)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	1	3	5	1	
pr. Mot.	1	2	5	1	1
sek. Mot.	1	5	1	2	1
Kinetik		3	4	1	1
Morph.		6	4		

5 - 20 Mio. Spermien/ml					
ad e)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	4	7	3	4	
pr. Mot.	4	3	8	2	1
sek. Mot.	2	7	5	4	
Kinetik		6	7	5	
Morph.		6	7	4	1

1 - 5 Mio. Spermien/ml					
ad f)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1			
pr. Mot.			1		
sek. Mot.		1			
Kinetik		1			
Morph.		1			

1 Mio. Spermien/ml					
ad g)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1			
pr. Mot.	1				
sek. Mot.			1		
Kinetik		1			
Morph.	1				

Zusammenfassung:

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	8	15	14	12	3
pr. Mot.	8	13	20	6	3
sek. Mot.	6	20	12	11	2
Kinetik	1	20	13	13	2
Morph.	3	18	20	8	1

 < 1200 > 1200 γ/ml
 Init.-Frukt. 4 2

Tabelle IX: Tonol

Graviditäten

- | | |
|--|--|
| <p>ad b) <u>1. Asthenozoospermie</u>,
nach 2 1/2 Mo. Therapie ♂,
Mio./ml+, p.M.+, s.M.+,
Kin.+, Mor.Ø,
♀ nicht behandelt</p> <p><u>2. Teratozoospermie</u>,
sofort nach Therapie ♂,
kein Kontrollspermiogramm,
♀ behandelt.</p> <p><u>3. Astheno-Teratozoospermie</u>,
3 Mo. nach Therapie ♂,
Mio./ml-, p.M.-, s.M.-,
Kin.-, Mor.-,
♀ behandelt.</p> <p><u>4. Astheno-Teratozoospermie</u>,
unter Therapie ♂, kein
Kontrollspermiogramm,
♀ behandelt</p> <p><u>5. Astheno-Teratozoospermie</u>,
5 Mo. nach Therapie ♂,
Mio./ml-, p.M.+, s.M.+,
Kin.Ø, Mor.Ø,
♀ behandelt</p> <p><u>6. Asthenozoospermie</u>,
12 Mo. nach Therapie ♂,
kein Kontrollspermiogramm,
♀ nicht behandelt</p> <p><u>7. Asthenozoospermie</u>,
15 Mo. nach Therapie ♂,
kein Kontrollspermiogramm,
♀ nicht behandelt</p> | <p>ad d) <u>1. Oligo-1-Astheno-Terato-</u>
<u>zoospermie</u>, 4 Mo. nach
Therapie ♂, Mio./ml++,
p.M.-, s.M.+, Kin.Ø, Mor.+,
♀ nicht behandelt,
Insemination!</p> <p><u>2. Oligo-1-Asthenozoosper-</u>
<u>mie</u>, unter Therapie ♂,
Mio./ml+, p.M.++, s.M.++,
Kin.+, Mor.+,
♀ nicht behandelt.</p> <p><u>3. Oligo-1-Astheno-Tera-</u>
<u>tozoospermie</u>, 1 1/2 Mo.
nach Therapie ♂,
Mio./mlØ, p.M.+, s.M.+,
Mor.+,
♀ behandelt, Insemination!</p> <p><u>4. Oligo-1-Teratozoosper-</u>
<u>mie</u>, sofort nach Therapie
♂, Mio./mlØ, p.M.Ø, s.M.-,
Kin.Ø, Mor.+,
♀ behandelt.</p> |
| <p>ad c) <u>Postpuberale Leydigzell-</u>
<u>Insuffizienz-Teratozoo-</u>
<u>spermie</u>, sofort nach
Therapie ♂, Mio./ml--,
p.M.+, s.M.Ø, Kin.+,
Mor.++, Init.-Frukt.
> 1200 γ/ml, ♀ nicht be-
handelt</p> | <p>ad e) <u>Oligo-2-Asthenozoospermie</u>,
2 Mo. nach Therapie ♂,
Mio./ml-, p.M.Ø, s.M.-,
Kin.+, Mor.-,
♀ nicht behandelt,
Insemination!</p> |

Gesamtgraviditäten: 13

B. Gonadotropine

I. HCG (Primogonyl)

a) Chemie

HCG (Primogonyl), das vorwiegend ICSH-Aktivitäten besitzt, wird aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnen. Es stimuliert beim Mann die Leydigischen Zwischenzellen, die dadurch zur Bildung androgener Hormone angeregt werden. Primogonyl ist nach internationalen Einheiten standardisiert, wird intramuskulär verabreicht und ist gut wasserlöslich. Chemisch ist es wie alle gonadotropen Hormone ein Glycoproteid.

Die Leydigzellen sind nach TONUTTI (1955) unmittelbares und ausschließliches Erfolgssubstrat von ICSH. ICSH beeinflusst deren Struktur und androgene Aktivität. Die durch ICSH-Stimulierung in Leydigzellen entstehenden Androgene sind, wie oben aufgeführt, von großer Bedeutung für die Trophik der Samenkanälchen und damit Samenzellbildung (sog. androgene Nah- oder Kontaktwirkung). Bei ICSH-Substitution nach Hypophysektomie setzt die Androgenbildung wieder ein. Es kommt zu Wachstums- und Sekretionserscheinungen an den vorher atrophischen Samenbläschen und Prostatae.

b) Literatur

1959 berichtet KIMMIG über die Behandlung von 7 Patienten mit postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz. Er erreichte in allen Fällen nach 6 - 8 Tagen Normalisierung der Fruktosewerte, indem er eine kurzfristige Behandlung mit 6000 IE/die bei einer Gesamtdosis von 18.000 IE durchführte. 1963 veröffentlicht SCHIRREN eine Untersuchung über 5 Patienten, denen jeden 2. Tag 6000 IE HCG injiziert wurden bis zur Gesamtdosis von 18 - 24000 IE. Die Ejakulate der Patienten zeigten relativ hohe Spermatozoenzahlen, jedoch erheblich eingeschränkte Motilität. Nach der Behandlung wurde ein geringer positiver Einfluß auf Morphologie und Motilität bemerkt, die Gesamtspermatozoenzahl änderte sich jedoch nicht. Der Autor ist von einer HCG-Therapie nicht überzeugt, was nach den Ergebnissen von TONUTTI auch nicht zu erwarten sei.

Wesentlich bessere Ergebnisse geben GLASS und HOLLAND (1963) an, die 17 Patienten mit verschiedenen Oligozoospermiegraden mit jeweils 5000 IE 2 - 3 mal/Woche bis zur Gesamtdosis von 60 - 180.000 IE HCG behandelten. Als günstiges Ergebnis werteten sie eine über 50 %ige Vermehrung der Spermienzahl gegenüber der Ausgangszahl oder eine deutliche Verbesserung der Motilität oder Morphologie. Bei 12 Patienten stellte sich deutliche Besserung des Spermiogrammes ein, 5 Fälle blieben ohne wesentliche Änderung. 7 Frauen wurden gravide. Bei den Mißerfolgen handelte es sich hauptsächlich um Hodenatrophien, irreversible Schädigungen oder um Fälle mit weniger als 10 Mio. Spermien/ml, also falsch indizierte Fälle. Die Autoren treten dafür ein, die Oligozoospermie (über 10 Mio./ml) mit hohen Dosen HCG zu behandeln. Sie würden zwar eine Kombination mit FSH vorziehen, fürchten aber die Gefahr der Antikörperbildung nach FSH.

1968 berichten FUTTERWEIT und SOBRERO über 27 normogonadotrope oligozoosperme Patienten, die über 10 Wochen mit insgesamt 195000 IE HCG behandelt wurden. Bei 20 Patienten lag die Spermienzahl unter 20 Mio./ml, bei 25 Patienten waren außerdem Motilität, Morphologie oder beides beeinträchtigt. Die Ergebnisse waren wie bei GLASS und HOLLAND (1963) günstig. Es ergab sich eine über 50 %ige Zunahme der Spermienzahl bei 9 Patienten, Motilitätsverbesserung bei 7 und Verbesserung der Morphologie bei 11 Patienten. Als wichtigstes Ergebnis zeigten sich 9 Graviditäten, wobei nicht angegeben ist, ob die Ehefrauen mitbehandelt wurden.

MEYHÖFER (1968) behandelte über 6 - 12 Wochen, injizierte 2 mal wöchentlich 1000 IE unter der Vorstellung, die Leydigzellen zu stimulieren. Die Anzahl von Erfolgen blieb sehr gering, so daß eine Therapie nach Meinung des Autors nicht lohnenswert erscheint.

c) Indikation

Wir behandelten 4 Patienten mit Primogonyl über einen Zeitraum von 1 - 2 1/2 Monaten in einer Dosierung von 2 - 3 mal 1000 IE pro Woche.

Das Alter der 4 Patienten lag zwischen 30 und 40 Jahren. Eine primäre Sterilität lag 2 mal, eine sekundäre 1 mal vor. In einem Fall liegen keine Angaben vor. Alle 4 Patienten waren früher schon einmal hormonell behandelt worden. Kinderwunsch bestand zwischen 1 1/2 und 11 Jahren. Bei einer durchgeführten Gonadotropinbestimmung lagen die Werte im Normbereich.

Das Alter der 4 Ehefrauen lag zwischen 28 und 35 Jahren, 1 mal bestand primäre, 2 mal sekundäre Sterilität, bei der 4. Frau erhielten wir keine Angaben. 3 Frauen zeigten keine Sterilitätsursachen, bei einer war eine mögliche Ursache zweifelhaft.

Folgende spermatologische Diagnosen wurden behandelt:

- a) 1 x Oligo-1-Astheno-Teratozoospermie
- b) 1 x Oligo-1-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \mu\text{g/ml}$
- c) 1 x Oligo-2-Astheno-Teratozoospermie
- d) 1 x Oligo-3-Astheno-Teratozoospermie

4 Patienten

Auswertung s. Tabelle X.

d) Beurteilung

Eine gesetzmäßige Besserung bestimmter Spermafaktoren trat nicht ein. Nur bei der Kollektivbeurteilung war ein ~~leichtes~~ Überwiegen der Besserung bei Dichte und Motilität, ein geringes Überwiegen der Verschlechterung bei der Morphologie zu bemerken. Je schlechter der Ausgangswert, um so schlechter war das Ergebnis, was bei einer Oligozoospermie mit Ausgangswerten zwischen 5 - 1 Mio./ml beobachtet werden konnte; hier trat bei fast allen Faktoren eine deutliche Verschlechterung ein.

GLASS und HOLLAND (1963) sahen ebenfalls bei Werten unter 5 - 10 Mio./ml keine lohnenswerten Ergebnisse. Die relativ guten Erfolge, die z. T. im Schrifttum angegeben sind, erfolgten mit ca. 10fach höherer Dosierung als in unserer Behandlung.

Tabelle X: HCG (Primogonyl)

20 - 40 Mio.Spermien/ml

ad a) ++ + Ø - --

Mio./ml	1				
pr. Mot.					1
sek. Mot.		1			
Kinetik			1		
Morph.		1			

Init.-Frukt. < 1200 γ/ml

ad b) ++ + Ø - --

Mio./ml	1				
pr. Mot.	1				
sek. Mot.	1				
Kinetik		1			
Morph.				1	

 < 1200 > 1200 γ/ml
 Init.-Frukt. 1

5 - 20 Mio. Spermien/ml

ad c) ++ + Ø - --

Mio./ml		1			
pr. Mot.	1				
sek. Mot.	1				
Kinetik	1				
Morph.			1		

1 - 5 Mio. Spermien/ml

ad d) ++ + Ø - --

Mio./ml					1
pr. Mot.			1		
sek. Mot.					1
Kinetik				1	
Morph.					1

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	2		1		1
pr. Mot.	2		1		1
sek. Mot.	2	1			1
Kinetik	1	1	1	1	
Morph.		1	1	1	1

 < 1200 > 1200 γ/ml
 Init.-Frukt. 1

Graviditäten

ad a) Oligo-1-Asthenzoospermie,
 6 Mo. nach Therapie ♂,
 Mio./ml-, p.M.+, s.M.++, Kin.Ø, Mor.++,
 ♀ nicht behandelt

Gesamtgraviditäten: 1

Bei einem Patienten bestand bei der Ehefrau ebenfalls zweifelhafte Sterilitätsursache, die anderen 3 Ehefrauen zeigten keine Störungen.

e) Graviditäten

Eine Gravidität, die eintrat, erfolgte bei der leichtesten Störung, die Spermienausgangswerte über 20 Mio./ml aufwies. Es zeigte sich auch ein besonders in Motilität und Morphologie gebessertes Spermogramm.

II. FSH-Behandlung und kombinierte Behandlung

PMS (Anteron), PMS-Testosteronpropionat (Anteron-Testoviron), PMS-Mesterolon (Anteron-Previon), PMS-HCG (Anteron-Primogonil)

a) Chemie

Anteron wird aus dem Serum trächtiger Stuten (PMS = pregnant mare serum) gewonnen und ist ein Gemisch aus FSH- und ICSH-Aktivitäten; der FSH-Anteil überwiegt bei weitem. Es wird nach IE standardisiert, ist chemisch ein Glykoprotein, gut wasserlöslich und wird intramuskulär injiziert.

b) Literatur

1953 vermittelte TONUTTI die theoretische Grundlage zur PMS-Behandlung durch Tierversuche. Das an FSH reiche Stutenserumgonadotropin soll die Tubuli direkt zu einer Vermehrung ihrer spermiogenetischen Aktivität anregen. Die gleichzeitige und nachfolgende Zufuhr von Testosteron soll eine ausreichende Ernährung des Keimepithels gewährleisten und das hormonale Gleichgewicht aufrechterhalten. Weiterhin ist die Anwendung des FSH auch damit zu begründen, daß nach TONUTTI's tierexperimentellen Untersuchungen niemals eine Bildung befruchtungsfähiger Spermatozoen allein nach Testosteron gesehen wurde. Wahrscheinlich hat das Gonadotropin hauptsächlich Einfluß auf die Stufe der Spermiozyten, während die Androgene ihren Einfluß auf die nachfolgenden Entwicklungsstufen haben.

TONUTTI betont, daß die Anwendung von PMS infolge der Bildung a n t i g o n a d o t r o p e r Substanzen zeitlich

begrenzt sei. Antikörper könnten sich nach 1 1/2 - 2 Monaten bilden, wodurch der gonadotrope Wirkstoff dann durch irreversible Bindung an die Moleküle des Antihormons eliminiert würde.

Diese von TONUTTI im Tierversuch bestätigte Behandlungsform war schon 1944 von STIASNY durchgeführt worden, jedoch noch mit sehr niedriger Anterondosierung. Er gab pro Woche 50 IE Anteron und 25 mg Testoviron und stellte eine Besserung der Spermiogenese fest. Später wurde die sog. k o m b i n i e r t e H o r m o n k u r von KIMMIG (1956) zum festen Bestandteil der Hormonbehandlung der männlichen Fertilitätsstörungen. KIMMIG empfiehlt folgende Dosierung: 2 mal wöchentlich 1000 IE Serumgonadotropin bis 12000 IE Gesamtdosis, anschließend oder gleichzeitig 1 mal wöchentlich 10 mg Testosteronpropionat bis 120 mg. SCHIRREN führte diese Therapie weiter durch. Er betont, daß nach der erfolgreichen und wirklich begründeten FSH Therapie das Testosteron eine "Erhaltung des Erreichten" bewirkt, als Kontakthormon über die Tubulusmembran auf die Spermiogenese einwirkt, jedoch nicht in die weitere Spermiogenese eingreift. 1968 konnte SCHIRREN über 600 Patienten berichten, bei denen er Oligo- oder Hypozoospermien mit der kombinierten Hormonkur behandelte. Der Autor meint, daß bei dieser Behandlung mit größerer Gesetzmäßigkeit als bei anderen Behandlungsverfahren Zunahmen der Dichte, Verbesserungen von Motilität und Morphologie sowie Graviditäten eintraten. Er schränkt jedoch ein, daß die Besserung vom Spermatozoenausgangsbefund abhängig sei. Bei einem Ausgangswert von über 15 Mio./ml ergaben sich erheblich stärkere Dichtezunahmen und Motilitätsbesserungen. Nur morphologisch konnten keine wesentlichen Verbesserungen beobachtet werden. Er führt auch Fälle an, bei denen die Behandlung keinen Effekt zeigte. Eine Antihormonwirkung nach Serumgonadotropingaben wurde nicht beobachtet.

Die kombinierte Hormonkur wurde in den letzten Jahren dadurch verändert, daß anstatt des Testovirons das neuere Androgen Mesterolol verabreicht wird; SCHIRREN (1968) gibt 10 - 20 mg/die über einen Zeitraum von 3 - 5 Monaten.

Einen Vergleich zwischen kombinierter Testoviron- und kombinierter Provironkur gibt KADEN (1968), der jedoch die Androgene im Wechsel mit Gonadotropinen verabreichte und von Fall zu Fall Stutenserum- oder Choriongonadotropin bevorzugte. Nach kombinierter Testosteronkur stellte er eine allgemeine Besserung der spermatologischen Qualität fest, nur die Morphologie blieb unverändert. Die kombinierte Provironbehandlung zeigte keine Besserung.

NIERMANN und NOLTING (1966) beschreiben gegenteilige Ergebnisse. Besonders bei der Spermatozoendichte erzielten sie nach Ersatz des Testovirons durch Mesterolone bei der Kombinationskur bessere Ergebnisse. Ihre Dosierung erfolgte in Anlehnung an KIMMIG und SCHIRRENS Vorschläge.

KIESSLING (1962), MEYHÖFER (1968) und GIAROLA (1966) konnten im wesentlichen keine Erfolge bei der kombinierten Kur mit PMS und Testoviron sehen. KIESSLING beschreibt eine besonders deutliche Motilitätsverschlechterung sowie leichte Verschlechterung von Spermienzahl und Morphologie; nur Ejakulatvolumen und Fruktolyse besserten sich.

MEYHÖFER fand bei 11 von 13 Patienten keinen positiven Behandlungseffekt.

Vergleicht man die kombinierte Hormonkur mit der alleinigen Anteron-Behandlung, zeigt letztere bei den meisten Autoren schlechtere Ergebnisse. GIAROLA (1966) behandelte 387 Patienten mit hohen Dosen FSH nur kurze Zeit, um die Bildung von antigonadotropen Faktoren zu verhindern. Spermienzahl und Motilität normalisierten sich zwar in einem Viertel der Fälle, die Morphologie verschlechterte sich jedoch erheblich. In 28 % der Fälle traten Zellen der Spermatogenese auf. Die schlechten Ergebnisse der reinen Gonadotropinkur bei SILLO-SEIDL (1968) sind teilweise dadurch begründet, daß er mit reinen Gonadotropinen nur die schwersten Störungen wie Azoospermien oder sehr schwere Oligozoospermien behandelte, so daß die Indikationen zweifelhaft sind.

MEYHÖFER (1968) sah unter seinen 37 Patienten, denen 2 mal wöchentlich je 1000 IE PMS bis gesamt 12 - 24000 IE injiziert wurden, 34 mal keinen Behandlungserfolg. Auch NIERMANN

und NOLTING (1967) beschreiben schlechtere Wirkung durch Serumgonadotropin- als durch Kombinationsbehandlung.

CALISE (1966) kombinierte, wie auch wir in einem Fall, FSH-Therapie mit anschließender HCG-Verabreichung. 32 Patienten bekamen 5 - 10000 IE FSH, dann 20 - 40000 IE HCG. Er erreichte 5 Graviditäten bemerkenswerterweise ohne Korrelation zur Samenverbesserung. Die Spermiogramme verschlechterten sich sogar zum Teil. Deutliche Spermiogrammverbesserungen bekam er nur in 2 Fällen.

PMS (Anteron)

c) Indikation

Nur mit Anteron wurden 2 Patienten behandelt; sie erhielten pro Woche 2 mal je 1000 IE Anteron bis zur Gesamtdosis von 12000 IE; die Dauer der Therapie betrug 6 Wochen.

Bei beiden Männern lag primäre Serilität vor; einer war 32, der andere 33 Jahre alt; Kinderwunsch bestand bei einem 1/2 Jahr, bei dem anderen 4 Jahre. Der erste Patient war früher schon einmal hormonell, der zweite noch nie behandelt worden. Zusatzuntersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Die beiden Ehefrauen waren 27 und 31 Jahre alt und hatten noch nie konzipiert, beide wiesen keine gynäkologischen Störungen auf.

Die beiden spermatologischen Diagnosen waren folgende:

a) 1 x Oligo-2-Astheno-Teratozoospermie

b) 1 x Oligo-3-Astheno-Teratozoospermie

2 Patienten

Auswertung s. Tabelle XI.

d) Beurteilung

Der Patient, dessen Spermienwerte unter 1 Mio./ml lagen, zeigte keine wesentliche Spermiogrammänderung, nur Kinetik und Morphologie besserten sich mäßig. Die Ehefrau war ohne Sterilitätsursachen, Kinderwunsch bestand seit 4 Jahren.

Tabelle XI: PMS (Anteron)

5 - 20 Mio. Spermien/ml

ad a)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			1		
pr. Mot.			1		
sek. Mot.					
Kinetik					
Morph.	1				

1 - 5 Mio. Spermien/ml

ad b)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			1		
pr. Mot.			1		
sek. Mot.			1		
Kinetik			1		
Morph.			1		

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			2		
pr. Mot.			2		
sek. Mot.			1		
Kinetik			1		
Morph.	1	1			

Graviditäten

ad a) Oligo-2-Asthen-Teratozoospermie,
 unter Therapie, Spermogramm: s. o.
 ♂ nicht behandelt.

Gesamtgraviditäten: 1

e) Graviditäten

Die Gravidität, die bei einer Oligozoospermie 2. Grades eintrat, zeigte ein bis auf die Morphologie unverändertes Spermogramm. Eine positive Korrelation bestand also nur in einem Faktor. Die Frau war durchuntersucht, so daß die Gravidität allein auf die Behandlung des Mannes zurückgeführt werden könnte.

PMS-Testosteronpropionat (Anteron-Testoviron)

c) Indikation

12 Patienten wurden mit dieser sog. " k o m b i n i e r -
t e n H o r m o n k u r " behandelt: sie erhielten wöchent-
lich 2 mal 1000 IE Anteron intramuskulär über 6 Wochen bis
zur Gesamtdosis von 12000 IE; von der 5. Woche an Testoviron
(40 - 100 mg) über die Gonadotropinbehandlung hinaus, insge-
samt ca. 6 Wochen. Das Alter der Patienten betrug zwischen
19 und 55 Jahren, 9 mal handelte es sich um primäre, 3 mal
um sekundäre Sterilität. Der Kinderwunsch lag zwischen 1 und
6 Jahren, 8 Patienten wurden zum erstenmal behandelt, 4 Pa-
tienten waren früher schon einmal behandelt worden. In 3
Fällen wurden die Gonadotropine bestimmt, die im Normbereich
lagen. Hodenbiopsien wurden bei keinem Patienten durchge-
führt.

Das Alter der Ehefrauen lag zwischen 19 und 37 Jahren, 8
waren primär, 4 sekundär steril. Bei 9 Ehefrauen fand sich
keine Ursache der Sterilität, bei 2 Ehefrauen war eine gynä-
kologische Ursache vorhanden, bei einer war die Ursache
zweifelhaft.

Folgende spermatologische Diagnosen lagen vor:

- a) 2 x Asthenozoospermie
1 x Astheno-Teratozoospermie
- b) 1 x Oligo-1-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \gamma/\text{ml}$
1 x Oligo-1-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \gamma/\text{ml}$
1 x Astheno-Teratozoospermie-Fruktose $< 1200 \gamma/\text{ml}$
1 x Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \gamma/\text{ml}$

c) 1 x Oligo-1-Asthenozoospermie

d) 1 x Oligo-2-Asthenozoospermie

2 x Oligo-2-Asthenozoospermie

e) 1 x Oligo-3-Asthenozoospermie

12 Patienten

Auswertung s. Tabelle XII.

d) Beurteilung

Bei der Betrachtung des Kollektivs fand sich keine gesetzmäßige Besserung oder Verschlechterung bestimmter Spermio-grammfaktoren. In den Gruppen aller Schweregrade der Fertili-tätsstörungen waren Besserungen, Verschlechterungen sowie Nichtbeeinflussung des Spermio-gramms annähernd gleich. Un-terschiedliche Wirksamkeit in Beziehung zur Schwere des Fertilitätsbefundes war nicht festzustellen. Die Störungen verschiedener Schweregrade wurden gleich stark positiv oder negativ beeinflußt. Ob bei den Verschlechterungen eventuell Antikörperbildung eintrat, untersuchten wir nicht. Die post-puberale Leydigzell-Insuffizienz, die mit Störungen der Dichte und Motilität kombiniert war, wurde durch Anteron-Testoviron positiv beeinflußt; die Fruktose stieg auf phy-siologische Werte an.

9 der 12 Männer waren allein Ursache der sterilen Ehe.

e) Graviditäten

Die beiden Graviditäten stellten sich bei Patienten mit Mo-tilitätsstörungen ein, wobei sich in einem Fall das dazuge-hörige Spermio-gramm noch weiter verschlechterte, im anderen Fall unverändert blieb. Beide Ehefrauen waren nicht behan-delt worden.

PMS-Mesterolone (Anteron-Providon)

c) Indikation

2 unserer Patienten wurden mit Anteron-Providon behandelt, sie erhielten innerhalb von 3 Wochen 12000 IE Anteron, an-schließend 30 mg Providon/die über 8 Wochen.

Tabelle XII: PMS-Testosteronpropionat (Anteron-Testoviron)

40 - 250 Mio./Spermien/ml 20 - 40 Mio.Spermien/ml

ad a) ++ + ∅ - --

Mio./ml			1	1	1
pr. Mot.	1		2		
sek. Mot.	1			1	
Kinetik		1		1	
Morph.			2	1	

ad c) ++ + ∅ - --

Mio./ml		1			
pr. Mot.					1
sek. Mot.		1			
Kinetik					
Morph.			1		

Init.-Frukt. < 1200 γ/ml

ad b) ++ + ∅ - --

Mio./ml	1	1	2		
pr. Mot.	1		1	1	1
sek. Mot.			4		
Kinetik	1		1	1	
Morph.		1	1	2	

5 - 20 Mio.Spermien/ml

ad d) ++ + ∅ - --

Mio./ml	1		2		
pr. Mot.	1	1			1
sek. Mot.	1		1		1
Kinetik		1			1
Morph.		2		1	

< 1200 > 1200 γ/ml

Init.-Frukt. 3 1

1 - 5 Mio. Spermien/ml

ad e) ++ + ∅ - --

Mio./ml		1			
pr. Mot.			1		
sek. Mot.					1
Kinetik			1		
Morph.			1		

Zusammenfassung

++ + ∅ - --

Mio./ml	2	2	6	1	1
pr. Mot.	3	1	4	1	3
sek. Mot.	2	1	5	2	1
Kinetik	1	2	2	2	1
Morph.		4	4	4	

< 1200 > 1200 γ/ml

Init.-Frukt. 3 1

Graviditäten

- ad a) 1. Asthenozoospermie,
unter Therapie ♂,
Mio./ml--, p.M.∅, Mor.-,
♀ nicht behandelt
2. Asthenozoospermie,
sofort nach Therapie ♂,
Mio./ml-, p.M.∅, s.M.-, Kin.-, Mor.∅,
♀ nicht behandelt

Gesamtgraviditäten: 2

Das Alter des einen Patienten war 32, das des anderen 45 Jahre. Bei beiden lag eine primäre Sterilität vor. Bei erstem bestand ein 4jähriger, bei dem anderen ein 12jähriger Kinderwunsch. Der erste Patient war einmal vorbehandelt. Zusatzuntersuchungen wurden bei keinem durchgeführt.

Die eine Ehefrau war 34 Jahre alt, hatte bereits einmal mit einem anderen Mann konzipiert und wies zweifelhafte Sterilitätsursachen auf, bei der anderen Frau bekamen wir keine Angaben.

Folgende spermatologische Diagnosen lagen vor:

- a) 1 x Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
 - b) 1 x Oligo-2-zoospermie-Fruktose $< 1200 \text{ } \gamma/\text{ml}$
- 2 Patienten

Auswertung s. Tabelle XIII.

d) Beurteilung

Ein Vergleich zwischen Anteron-Testoviron und Anteron-Mesterolol-Behandlung ist nicht möglich, da wir mit Anteron-Mesterolol nur 2 Patienten behandelten. Einer von ihnen wies eine Spermienzahl von unter 20 Mio./ml mit erniedrigter Fruktose, der andere eine Normo-zoospermie mit erniedrigter Fruktose auf.

Beide Frauen waren wahrscheinlich Mitursache an der sterilen Ehe.

Ein bemerkenswerter Unterschied der Wirksamkeit der Behandlung in Beziehung zur Schwere des Fertilitätsbefundes konnte bei dem Faktor Dichte gezeigt werden. Dort, wo als Ausgangswert Normozoospermie bestand, erfolgte weitere Erhöhung der Spermienzahl über 50 %, bei der Oligozoospermie 2. Grades über 50 % Verschlechterung. Die anderen Spermio-grammfaktoren änderten sich nicht bis auf die sekundäre Motilität, die sich in beiden Fällen gering verschlechterte. Beiden Fällen lagen keine postpuberalen Leydigzell-Insuffizienzen zu Grunde, da die Fruktosewerte ihre niedrigen Spiegel unter der Behandlung beibehielten.

Tabelle XIII: PMS-Mesterolone (Anteron·Proviron)

Init.-Frukt. < 1200 γ /ml, 40 - 250 Mio. Spermien/ml

ad a) ++ + $\emptyset$ - --

Mio./ml 1

pr. Mot. 1

sek. Mot. 1

Kinetik 1

Morph. 1

 < 1200 > 1200 γ /ml

Init.-Frukt. 1

Init.-Frukt. < 1200 γ /ml, 5 - 20 Mio. Spermien/ml

ad b) ++ + $\emptyset$ - --

Mio./ml 1

pr. Mot. 1

sek. Mot. 1

Kinetik

Morph.

 < 1200 > 1200 γ /ml

Init.-Frukt. 1

Zusammenfassung

 ++ + $\emptyset$ - --

Mio./ml 1 1

pr. Mot. 1 1

sek. Mot. 2

Kinetik 1

Morph. 1

 < 1200 > 1200 γ /ml

Init.-Frukt. 2

Gesamtgraviditäten: 0

e) Graviditäten

Eine Gravidität trat nicht ein.

PMS-HCG (Anteron-Primogonyl)

c) Indikation

Diese Kombinationsbehandlung führten wir nur an einem Patienten durch. Wir injizierten ihm 2000 IE Anteron 2 mal wöchentlich über 6 Wochen; anschließend erhielt er 2 mal 5000 IE Primogonyl wöchentlich über 3 Wochen.

Der Patient war 36 Jahre alt, primär steril, Kinderwunsch bestand seit 2 Jahren. Die Gonadotropine lagen im Normbereich.

Die Ehefrau war 28 Jahre alt, hatte noch nie konzipiert und war offenbar fertil.

Im Spermogramm diagnostizierten wir eine Oligo-3-Asthenoteratozoospermie.

Auswertung s. Tabelle XIV.

d) Beurteilung

Der Spermienausgangswert unseres Patienten, den wir mit dieser kombinierten Kur behandelten, lag unter 5 Mio./ml und sank nach der Behandlung noch weiter ab. Die schlechte Motilität änderte sich nicht, nur die gestörte Morphologie besserte sich gering.

CALISE (1966), der in ungefähr gleicher Höhe wie wir dosiert hatte (jedoch nur halb so viel Anteron), lehnt die Behandlung mit Anteron-Primogonyl ab. Er erzielte bei großem Patientenkreis ungünstige Ergebnisse.

e) Graviditäten

Eine Gravidität trat nicht ein.

Tabelle XIV: PMS-HCG (Anteron-Primogonyl)

<u>1 - 5 Mio. Spermien/ml</u>					
	++	+	Ø	-	--
Mio/ml				1	
pr. Mot.			1		
sek. Mot.			1		
Kinetik			1		
Morph.		1			

Gesamtgraviditäten: Ø

III. HMG (Humegon)

a) Chemie

Humegon ist ein hochgereinigtes menschliches Menopausen-Gonadotropin, das aus dem Urin von Frauen in der Postmenopause extrahiert wird. Neben der im Vordergrund stehenden FSH-Wirkung besitzt es noch ICSH-Aktivitäten. HMG (human menopausal gonadotropine) ist der Wirkstoff von Humegon, das aus einer Mischung von Glykoproteiden besteht und intramuskulär verabreicht wird.

Die besondere Bedeutung des Präparates liegt darin, daß es menschliches Gonadotropin ist. Antikörperbildung und Sensibilisierung treten infolge Artspezifität des Eiweißes nicht ein.

b) Literatur

McLEOD veröffentlichte 1964 die ersten Erfolge über ein HMG-Präparat (Pergonal), das bei einem hypophysektomierten Mann nach 65 Tagen vollkommene Wiederherstellung der Spermatogenese bewirkte.

DANEZIS und BATRINOS (1967) behandelten 11 Oligozoospermie-Patienten mit Humegon. Die Dichte der Spermien pro ml lag unter 23 Mio. Jedem Patienten wurden in Abständen von 2 bis 3 Tagen 1000 IE Humegon bis zur Gesamtmenge von 20000 IE injiziert. Besonders ausgeprägt war die verbesserte Motilität bei 7 Patienten. 5 Patienten zeigten eine Zunahme der Spermiedichte. 3 Graviditäten traten ein. HEERES hatte schon 1964 mit wesentlich geringerer Dosierung - pro Woche dreimal 500 IE über 6 Wochen - 15 Patienten mit verschiedenen Oligozoospermiegraden behandelt. In fast allen Fällen änderten sich Dichte und Motilität positiv, die Morphologie blieb unverändert. Bei den 4 eingetretenen Graviditäten besserten sich ebenfalls die dazugehörigen Spermioogramme.

SCHIRREN (1964) behandelte 15 Patienten mit 3 mal 500 IE pro Woche und 5 Patienten mit 3 mal 1000 IE pro Woche über 12 Wochen. Bei der Kollektivauswertung blieben Dichte, Morphologie und Motilität unbeeinflusst, nur bei Einzelaufschlüsselung fanden sich in 4 Fällen gewisse Morphologieverbesserungen.

serungen und je eine Zunahme von Spermiedichte und Motilität. GIAROLA (1966) wies bei 42 Patienten positive Ergebnisse auf, Motilitätsverbesserungen bei 35 % der Patienten Zunahme der Spermiedichte bei 45 %; die Morphologie blieb unverändert, 22 % Graviditäten traten ein.

Pergonal war von uns nicht verwandt worden. Das Verhältnis von FSH zu ICSH verschiebt sich beim Pergonal im Vergleich zum Humegon stärker zu Gunsten der FSH-Aktivitäten. Die Ergebnisse einzelner Autoren, die Pergonal verwandt hatten, waren sehr unterschiedlich:

LUNENFELD et al (1967) behandelten 15 Azoospermien. Bei 5 Patienten erreichten sie nach kombinierter Pergonalbehandlung, kombiniert mit HCG, spermienhaltige Ejakulate. Die Autoren fordern jedoch bestimmte histologische Voraussetzungen für eine Therapie: Die Tubuli sollten klein, die Tubuluswand zart und noch nicht sklerosiert sein. Unbefriedigende sowie weniger erfolgreichere Ergebnisse veröffentlichten LYTTON und MROUEH (1966), DA RUGNA (1968) und MROUEH et al. (1967). Teilweise wurde auch von diesen Autoren kombiniert mit HCG behandelt.

c) Indikation

Eine nur geringe Zahl von 3 Patienten behandelten wir mit Humegon. Wir injizierten jeden 2. Tag 1 Ampulle Humegon mit 500 IE über 6 - 12 Wochen. Das Alter der 3 Patienten lag zwischen 27 und 39 Jahren, keiner von ihnen hatte zuvor eine Potentia generandi unter Beweis gestellt. Kinderwunsch bestand zwischen 3 und 10 Jahren. Eine Gonadotropinbestimmung zeigte Normogonadotropie. Die Ergebnisse von Hodenbiopsien bei zwei Patienten sprachen nicht gegen eine hormonelle Behandlung.

Das Alter der Ehefrauen lag zwischen 25 und 40 Jahren, eine von ihnen hatte früher einmal mit einem anderen Mann konzipiert, 2 waren primär steril. Bei einer stellten wir eine gynäkologische Ursache fest, die beiden anderen waren offenbar ohne Sterilitätsursachen.

Folgende spermatologische Diagnosen lagen vor:

a) 2 x Oligo-2-Astheno-Teratozoospermie

b) 1 x Oligo-4-Astheno-Teratozoospermie

3 Patienten

Auswertung s. Tabelle XV.

d) Beurteilung

Ein auffälliger Unterschied der Wirksamkeit des Humegons in Beziehung zu der Schwere des Fertilitätsbefundes konnte bei unseren 3 Patienten nicht bemerkt werden; obwohl in einem Fall eine schwere Störung mit Spermienwerten unter 1 Mio./ml vorlag, erfolgten bei allen 3 Patienten auffällige Motilitätsbesserungen. Nur die Kinetik blieb in den beiden leichten Fällen ohne Einfluß. Bis auf eine leichte Morphologieverschlechterung waren sonst in keinem Fall negative Veränderungen zu sehen. Es zeigte sich ein deutliches Überwiegen der Besserung aller Spermiogramm Faktoren bis auf die Morphologie. Ähnliche Ergebnisse finden sich im Schrifttum, wo nach Humegon-Behandlung größtenteils Motilitätsbesserungen und kein Einfluß auf die Morphologie erfolgte.

2 der 3 Männer schienen an der sterilen Ehe allein Ursache zu sein, da bei den Ehefrauen keine Sterilitätsursachen nachgewiesen werden konnten.

e) Graviditäten

Graviditäten stellten sich unter Humegoneinfluß nicht ein.

IV. SH 820

a) Chemie

SH 820 ist ein Versuchspräparat, das aus Schafshypophysen gewonnen wird. Es besitzt hauptsächlich FSH-Aktivitäten. Das FSH/ICSH-Verhältnis beträgt ungefähr 12/1.

Tabelle XV: HMG (Humegon)

5 - 20 Mio.Spermien/ml

ad a)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1	1		
pr. Mot.	1	1			
sek. Mot.	1		1		
Kinetik			2		
Morph.			1	1	

1 Mio. Spermien/ml

ad b)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1			
pr. Mot.		1			
sek. Mot.		1			
Kinetik			1		
Morph.			1		

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	1	1	1		
pr. Mot.	1	2			
sek. Mot.	2	1			
Kinetik		1	2		
Morph.		1	1	1	

Graviditäten: Ø

b) Literatur

Da SH 820 wie alle Hypophysenpräparate ein Eiweißkörper ist, kann antigonadotrope Wirkung hervorgerufen werden, wie MADDOCK 1949 in einer Arbeit veröffentlichte. Mit JUNCK behandelte er 7 infertile Männer. Sie verabreichten täglich 50 IE Schafshypophysen-FSH über 2 - 3 Monate. Anfänglich erfolgte Zunahme der Spermienzahl, die dann jedoch wieder mit der Bildung von Antikörpern abfiel.

c) Indikation

12 Patienten behandelten wir mit SH 820; es wurden über 3 Monate 15 IE jeden 2. Tag injiziert. In einigen Fällen erfolgte Wiederholung der Kur mit 30 IE jeden 2. Tag.

Das Alter der Patienten lag zwischen 23 und 33 Jahren, eine primäre Sterilität fand sich bei 10 Patienten, eine sekundäre bei 2 Patienten. 9 waren früher schon einmal hormonell behandelt worden, 3 wurden zum erstenmal behandelt. Kinderwunsch bestand seit 3/4 - 6 Jahren.

Die Untersuchungen auf Antikörper mit dem Geldiffusionstest nach OUCHTERLONY zeigten ein Ausbleiben der Antikörperbildung. Die 7 Gonadotropinbestimmungen ergaben 5 Normogonadotropinurien, in einem Fall eine verminderte Gonadotropinausscheidung. Die bei sämtlichen Patienten bestimmten Transaminasen zeigten keinen Anstieg auf pathologische Werte. Die bei 7 Patienten durchgeführten Hodenbiopsien wiesen Ergebnisse auf, die nicht gegen eine Hormontherapie sprachen.

Das Alter der Ehefrauen lag zwischen 20 und 39 Jahren. 11 hatten noch nie konzipiert, eine war früher durch den Ehemann gravide geworden. 8 der 12 Ehefrauen waren offenbar ohne Sterilitätsursachen, während bei 3 Frauen gynäkologische Störungen vorlagen; bei einer Patienten war es zweifelhaft.

Folgende spermatologische Diagnosen lagen dabei vor:

- a) 1 x Astheno-Teratozoospermie
 - b) 8 x Oligo-2-Astheno-Teratozoospermie
 - c) 1 x Oligo-3-Astheno-Teratozoospermie
 - d) 2 x Oligo-4-Astheno-Teratozoospermie
-
- 12 Patienten

Auswertung s. Tabelle XVI.

d) Beurteilung

Eine gesetzmäßige Besserung bestimmter Spermafaktoren trat nicht ein, jedoch war im Kollektiv ein eindeutiges Überwiegen der Besserung aller Faktoren zu sehen. Fertilitätsstörungen verschiedener Schweregrade wurden gleichermaßen positiv beeinflusst. Über 50 %ige Dichtezunahmen beobachteten wir bei den Oligozoospermien 2. Grades bei 2 Patienten. In den anderen Fällen bewegten sich die Veränderungen im physiologischen Schwankungsbereich. Die Störungen der Morphologie besserten sich mäßig in 2/3 der Fälle. Starke Verbesserungen wie z. B. bei sekundärer und primärer Motilität traten bei der Morphologie nicht ein. Hervorgehoben sei, daß sich in keiner Gruppe kein Faktor stark verschlechterte und daß die sekundäre Motilität überhaupt keine Verschlechterung, sondern in 2/3 der Fälle mäßige und starke Verbesserungen aufwies.

In 8 Fällen waren offenbar die Männer allein schuldig an der sterilen Ehe.

Wegen der zu erwartenden Antikörperbildung führten wir den Geldiffusionstest nach OUCHTERLONY durch, der jedoch selbst bei Wiederholung der Kur in allen Fällen negativ verlief. Möglicherweise ist das bei MADDOCK (1949) beschriebene Auftreten von Antikörpern nach Schafshypophysenbehandlung durch dessen wesentlich höhere Dosierung verursacht.

Tabelle XVI: SH 820 (Schafshypophysenversuchspräparat)

40 - 250 Mio.Spermien/ml

ad a)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			1		
pr. Mot.	1				
sek. Mot.			1		
Kinetik			1		
Morph.		1			

1 - 5 Mio. Spermien/ml

ad c)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml			1		
pr. Mot.			1		
sek. Mot.			1		
Kinetik			1		
Morph.			1		

5 - 20 Mio. Spermien/ml

ad b)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	2	1	3	2	
pr. Mot.	2	2	1	3	
sek. Mot.	2	4	2		
Kinetik	1	3	3	1	
Morph.		5	2	1	

1 Mio. Spermien/ml

ad d)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1	1		
pr. Mot.	1		1		
sek. Mot.	2				
Kinetik		1		1	
Morph.		2			

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	2	2	6	2	
pr. Mot.	4	2	3	3	
sek. Mot.	4	4	4		
Kinetik	1	4	5	2	
Morph.		8	3	1	

Graviditäten:

ad b) Oligo-2-Astheno-Teratozoospermie,
 1 Mo. nach Therapie ♂,
 Mio./ml.++, p.M.+, s.M.+, Kin.+, Mor.+,
 ♀ nicht behandelt

Gesamtgraviditäten: 1

e) Graviditäten

Eine Gravidität wurde in der Gruppe der Oligozoospermien 2. Grades erzielt, das Spermiogramm zeigte positive Korrelation beim Eintritt der Konzeption.

C. Andere Therapieformen

Clomiphen (Dyneric)

a) Chemie

Clomiphen ist ein nicht-steroidales synthetisches Präparat, das mit oralen aktiven synthetischen Östrogenen verwandt ist. Clomiphen ist ein Triäthylamindihydrogencitrat. Nach oraler Aufnahme wird es gut im Magen-Darm-Kanal resorbiert und in der Leber metabolisiert. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich in den Faeces. Clomiphen wurde bisher mit gutem Erfolg bei anovulatorischen Frauen zur Ovulationsauslösung angewandt.

Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht restlos geklärt, jedoch wird ein Anti-Östrogeneffekt angenommen, der eine verstärkte Ausschüttung der Hypophysengonadotropine zur Folge haben soll. Daher schien es auch zur Oligozoospermie-Behandlung geeignet zu sein. Die lokale antiöstrogene Wirkung könnte die Östrogenkonzentration am Tubulusepithel vermindern und die dadurch vermehrte Gonadotropinausschüttung die Spermiogenese fördern.

b) Literatur

Die Behandlungsergebnisse im Schrifttum sind sehr unterschiedlich: MROUEH u. Mitarb. (1967) behandelten 15 Patienten mit Oligozoospermien mit 50 mg Clomiphen täglich über 6 Wochen. Im wesentlichen konnten keine Erfolge erzielt werden. Nur in einem Fall trat eine Verbesserung der Morphologie auf. Bei 4 Patienten nahm die Spermienzahl ab. JUNGCK u. Mitarb. (1964) gaben Clomiphen 50 mg/die 20 Patienten mit Oligozoospermien und 9 Patienten 25 mg/die. Bei der ersten Gruppe stellten sich in zwei Drittel signifikante Verbesserungen der Spermienzahl ein. Bei der 2. Gruppe war das Ergebnis schlechter. Motilität und Morphologie waren nicht bestimmt worden. MELLINGER und

THOMPSON (1966) behandelten 18 infertile Männer mit 25 - 50 mg/die über 5 Wochen. Von 13 Patienten mit Oligozoospermien zeigten 10 erhebliche Zunahme der Spermienzahl, jedoch keine Motilitätsverbesserung. Graviditäten erfolgten nicht; Nebenwirkungen stellten sich nicht ein. SCHIRREN (1968) berichtet über 20 Patienten mit Oligozoospermien. Die Spermiedichte änderte sich in etwa 50 % der Fälle positiv. Weiterhin wurden morphologische Veränderungen positiv beeinflusst, während sich die Motilitätsfaktoren nicht änderten.

c) Indikation

Wir behandelten 20 Patienten in Anlehnung an die gynäkologische Vorstellung der Hypophysenstimulation mit Clomiphen über 10 Tage mit einer Dosierung von 100 mg/die. Das Alter der Patienten lag zwischen 23 - 40 Jahren, 16 waren primär, 4 sekundär steril. 12 Männer waren schon einmal vor-, 8 wurden zum erstenmal behandelt. Kinderwunsch bestand seit 1 1/2 - 11 Jahren. Bei 7 Gonadotropinbestimmungen lagen 6 mal die Gonadotropinwerte im Normbereich, bei einer Oligo-1-Asthenoteratozoospermie wurde eine Hypogonadotropinurie festgestellt. Die bei 5 Patienten durchgeführten Hodenbiopsien zeigten noch relativ so günstige Ergebnisse, daß eine Therapie aussichtsreich erschien.

Das Alter der Ehefrauen lag zwischen 20 - 39 Jahren, 12 Frauen waren primär, 6 sekundär steril. 6 wiesen eine gynäkologische Ursache der Sterilität auf, 8 zeigten keine Sterilitätsursache, bei 6 Frauen war es zweifelhaft.

Folgende spermatologische Diagnosen lagen vor:

- a) 1 x Oligo-1-Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \gamma/\text{ml}$
2 x Asthenozoospermie-Fruktose $< 1200 \gamma/\text{ml}$
- b) 11 x Oligo-2-Asthenoteratozoospermie
2 x Oligo-2-Asthenozoospermie
1 x Oligo-2-Teratozoospermie
- c) 2 x Oligo-3-Asthenoteratozoospermie
- d) 1 x Oligo-4-Asthenoteratozoospermie

20 Patienten

Auswertung s. Tabelle XVII.

Tabelle XVII: Clomiphen (Dyneric)

Init.-Frukt. < 1200 γ /ml

ad a)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		2		1	
pr. Mot.	1		2		
sek. Mot.	3				
Kinetik		1			
Morph.			2	1	

1 - 5 Mio. Spermien/ml

ad c)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1			1
pr. Mot.			1	1	
sek. Mot.		1	1		
Kinetik		1			
Morph.			1		

< 1200 > 1200 γ /ml
Init.-Frukt. 3

5 - 20 Mio. Spermien/ml

ad b)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	2	3	6	3	
pr. Mot.	3	3	6	2	
sek. Mot.	5	5	4		
Kinetik	1	4	6	3	
Morph.		8	5	1	

1 Mio. Spermien/ml

ad d)	++	+	Ø	-	--
Mio./ml		1			
pr. Mot.		1			
sek. Mot.		1			
Kinetik			1		
Morph.		1			

Zusammenfassung

	++	+	Ø	-	--
Mio./ml	3	6	6	4	1
pr. Mot.	5	3	9	3	
sek. Mot.	9	6	5		
Kinetik	3	7	6	3	
Morph.		9	8	2	

< 1200 > 1200 γ /ml
Init.-Frukt. 3

Graviditäten:

- ad b) 1. Oligo-2-Asthenozoospermie,
5 Mo. nach Behandlung ♂,
Mio./ml Ø, pr.M.+, s.M.+, Kin.++, Mor.Ø,
♀ nicht behandelt
2. Oligo-2-Asthen-Teratozoospermie,
5 Mo. nach Therapie ♂,
Mio./ml+, p.M.++, s.M.++, Kin.Ø, Mor.+,
♀ nicht behandelt.
3. Oligo-2-Asthen-Teratozoospermie,
14 Mo. nach Therapie ♂,
kein Kontrollspermogramm,
♀ nicht behandelt

Gesamtgraviditäten: 3

d) Beurteilung

Zwar besserte sich kein Faktor des Spermioграмms gesetzmäßig, doch fiel auf, daß sich die sekundäre Motilität bei 15 von 20 Patienten besserte. Die übrigen 5 zeigten keine Veränderung. Ein starkes Überwiegen der Besserung aller Faktoren, besonders bei den Motilitätsfaktoren und der Morphologie, war festzustellen.

Fertilitätsstörungen verschiedener Schweregrade wurden gleich stark positiv beeinflußt. Der Vergleich der Schweregrade ist zurückhaltend zu beurteilen, da alle schwereren Störungen mit niedrigen Patientenzahlen vertreten sind.

Die Dichte besserte sich bei 3 der Patienten über 50 % der Ausgangszahl. Die primäre Motilität besserte sich bei 8, Kinetik bei 11, Morphologie bei 9 Patienten.

Anders als bei den in der Literatur angeführten Fällen änderten sich bei uns die Motilitätsfaktoren besonders positiv.

Die erniedrigten Initialfruktosen bei drei Patienten beruhten wahrscheinlich auf Störungen an Samenblasen oder Prostata und wurden nicht beeinflußt.

In 8 Fällen verursachten offenbar die Männer allein die kinderlose Ehe.

e) Graviditäten

Zwei Graviditäten korrelierten positiv zu den Spermioграмmen, wobei sich wiederum die Motilitätsfaktoren hervorheben. Die beiden Graviditäten konnten auf die alleinige Behandlung der Männer zurückgeführt werden. Die sicher fertile Ehefrau eines Patienten mit einer Oligo-Astheno-Teratozoospermie 2. Grades konzipierte 14 Monate nach Abschluß der Therapie des Mannes. Da kein Kontrollspermioграмm vorlag, kann über einen Zusammenhang zwischen Therapie und eingetretener Schwangerschaft keine Aussage gemacht werden.

Vergleichende Bewertung der Präparate und Diskussion

Um einen Vergleich der spermatologischen Ergebnisse zu ermöglichen, sind in Tab. XVIII alle Präparate mit Spermio-grammauswertung zusammengestellt. Um den Vergleich übersichtlich zu gestalten, ist die Differenzierung zwischen mäßiger oder starker Verbesserung bzw. Verschlechterung außer acht gelassen, so daß nur zwischen "Verbesserung" "ohne Einfluß" und "Verschlechterung" unterschieden wurde. Weiterhin berücksichtigten wir bei dem Gesamtvergleich nicht mehr die Aufteilung in Gruppen mit unterschiedlichen Ausgangswerten.

Die kleinen Patientenzahlen bei einigen Präparaten lassen geringe Aussagekraft und schlechte Vergleichsmöglichkeiten gegenüber Präparaten mit höheren Patientenzahlen erkennen. Im Rahmen unserer Untersuchung seien daher nur die wesentlichen Vergleiche vorgebracht.

Spermiendichte

Betrachten wir die Wirkung der einzelnen Präparate auf die Spermiendichte, ist im Gegensatz zum Schrifttum der sehr hohe Prozentsatz der unveränderten Spermienzahl auffallend. Das erklärt sich aus der Forderung, wegen der ungemein hohen physiologischen Schwankungsbreite der Spermienzahlen nur Zu- oder Abnahmen über 50 % des Ausgangswertes als positive Veränderung zu werten.

Besonders auffällige Verbesserungen der Dichte sind bei keinem Präparat festzustellen. Die Verbesserungsquoten liegen bei fast allen Präparaten nur wenig über den Verschlechterungsquoten oder sind ungefähr gleich. Die stärksten Dichtezunahmen sind nur dort vorhanden, wo niedrige Patientenzahlen vorliegen, wodurch wiederum die Aussagekraft sehr eingeschränkt wird (z. B. bei Testosteronpropionat, Primogonyl und Humegon).

	Methyltestosteron Testoviron (buccal)	Testosteronpropionat Testoviron	Testosteronönanthat Testoviron-Depot	Mesterolon (niedrige Dosierung) Proviron	Mesterolon (hohe Dosierung) Proviron	Tonol	HCG Primogonyl	PMS Anteron	PMS-Testosteronpropionat Anteron-Testoviron	PMS-Mesterolon Anteron-Proviron	PMS-HCG Anteron-Primogonyl	HMG Humegon	SH 820 Schafshypophysenvers.Präp.	Clomiphendihydrogencitrat Dyneric	
8	2	7	46	9	52	4	2	12	2	1	3	12	20	Pat.	
2	2	1	5	2	8	2		2	1		1	2	3	+	
5		5	35	7	41	1	2	8		1	2	10	16	Ø	
1		1	6		3	1		2	1				1	-	
	2	2	14	6	21	2		4	1		3	6	8	+	
5		3	17	2	20	1	2	4	1	1		3	9	Ø	
3		2	15	1	9	1		4				3	3	-	
2	1	3	15	6	26	3		3			3	8	15	+	
2	1	3	22	2	12		1	5		1		4	5	Ø	
4		1	9	1	13	1		3	2					-	
2	1	3	16	5	21	2	1	3			1	5	10	+	
	1	2	18	4	13	1		2	1	1	2	5	6	Ø	
2		1	12		15	1		3				2	3	-	
3	1		13	3	21	1	2	4		1	1	8	9	+	
2	1	7	23	2	20	1		4	1		1	3	8	Ø	
3			10	4	9	2		4			1	1	2	-	

Tabelle XVIII: Spermatologische Ergebnisse der wichtigsten Spermio-
faktoren bei 180 durchgeführten Behandlungen unter
Teilung des Patientengutes nach den einzelnen Medik.
Bei den Spermio-grammfaktoren sind angeben:
"Besserung" (+), "keine Veränderungen" (Ø), "Versch.
terung" (-)

Motilität

Primäre und sekundäre Motilität besserten sich unter den einzelnen Präparaten sehr unterschiedlich. Interessant ist der Vergleich zwischen Mesterolone in niedriger und hoher Dosierung, bei ersterem ist in 1/3 der Fälle, bei letzterem in 2/3 der Fälle Motilitätsbesserung eingetreten.

Ausgesprochen schlechte Motilitätsergebnisse stellten sich unter Methyltestosteron ein; die von HEINKE und TONUTTI beschriebene günstige stimulierende Wirkung auf den Tubulusapparat und damit zusammenhängende Verbesserung der Motilität konnten wir nicht feststellen.

Die besten Ergebnisse zeigten sich unter Humegon (wir behandelten jedoch nur 3 Patienten mit Humegon!). Darin stimmten wir mit DANEZIS (1967), HEERES (1966) und GIAROLA (1966) überein, die nach Humegon ebenfalls in hohem Prozentsatz verbesserte Motilität vorfanden. Relativ gute Erfolge traten unter SH 820, Clomiphen, Primogonyl und Tonol ein; unter den im Schrifttum beobachteten Clomiphen-Fällen waren entweder keine Motilitätsangaben zu finden oder aber ein Einfluß auf die Motilität wurde unter Clomiphen nicht beobachtet (MELLINGER, R. C. and THOMPSON, R. J. 1966). Unter Primogonyl wird von GLASS und HOLLAND (1963) sowie von FUTTERWEIT und SOBRERO (1968) zwar in wesentlich höherer Dosierung ähnlich positive Motilitätsbeeinflussung wie bei uns gefunden. DOMINGUEZ (1967) gibt unter Tonoleinfluß noch günstigere Ergebnisse hinsichtlich der Motilität an. Ungünstigere Auswirkungen zeigten sich unter der kombinierten Hormonkur Anteron-Testoviron und Testosteronönanthate. Die erwartete Motilitätsbesserung unter der von KIMMIG (1956) inaugurierten Anteron-Testoviron-Kur sahen wir nicht; auch KIESSLING (1962) beschreibt in einer Veröffentlichung ähnliche Mißerfolge.

Bei einem Vergleich beider Motilitäten fällt auf, daß fast gesetzmäßig die Besserung der sekundären Motilität in wesentlich höherem Prozentsatz erfolgt als bei der Primärmotilität. Eine Ausnahme bildet nur die kombinierte Anteron-

Testoviron-Kur und Mesterolone in niedriger Dosierung. Leider ist hier kein Vergleich mit der Literatur möglich, da von anderen Autoren der Faktor der Sekundärmotilität nicht konsequent untersucht wird.

Kinetik

Die Zunahmen der Kinetik waren ziemlich einheitlich. Die stärksten Zunahmen lagen nach Clomiphen und hoch dosierter Mesterolonebehandlung vor, relativ schlechte Ergebnisse sahen wir auch hier wieder nach Mesterolonebehandlung in niedriger Dosierung und nach Anteron-Testoviron-Kur. Im Schrifttum finden sich in Spermiogrammauswertungen nur selten Angaben über die Kinetik; ein Vergleich ist daher nicht möglich.

Morphologie

Neben der Spermiedichte zeigt die Morphologie im Querschnitt die geringsten Besserungen. Ausnahmen bilden mit SH 820 und Clomiphen behandelte Patienten, die bei 8 von 12 Patienten und bei 9 von 20 Patienten positive Änderungen aufweisen. Unter Testosteronönanthathbehandlung trat keine morphologische Besserung ein. Auffallend sind auch bei diesem Faktor wieder die günstigeren Ergebnisse durch Mesterolone in höherer Dosierung. In diesem Faktor stimmen unsere Resultate mit denen DA RUGNAS (1968) überein.

Das Kombinationspräparat Tonol ist unter den Androgenen bei gestörter Morphologie am erfolgreichsten. Bei 21 der insgesamt 50 Patienten besserte sich der morphologische Faktor. Das ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf den Gehalt an Vitamin E zurückzuführen. Auch DA RUGNA (1958) erzielte mit einer Androgen-Vitamin E-Kombination die besten morphologischen Ergebnisse.

Gesamtfaktoren

Zu prüfen ist auch die Frage, welche Präparate die untersuchten 5 Faktoren des Spermiogramms gemeinsam am günstigsten beeinflussten.

Beim Humegon und Primogonyl reagierte das Spermogramm am positivsten. Die beiden Präparate waren aber nur mit niedriger Patientenzahl vertreten. Daher ist die Beurteilung keinesfalls verbindlich. Größere Patientenzahlen sind bei allen weiteren Präparaten vertreten, so daß eine erheblich höhere Aussagekraft vorliegt.

Auf Humegon und Primogonyl folgen SH 820, Mesterolone in hoher Dosierung, Clomiphen und Tonol, zuletzt die kombinierte Anteron-Testoviron-Behandlung, Methyltestosteron, Mesterolone in niedriger Dosierung und schließlich Testosteronönanthat.

Bei Betrachtung dieser Reihe fällt auf, daß die Gonadotropine (Humegon, Primogonyl, SH 820) sowie Clomiphen und Mesterolone hoch dosiert bessere Ergebnisse besonders bei den Motilitätsfaktoren zeigen als die Behandlung mit den einzelnen Androgenpräparaten und kombinierter Anteron-Testoviron-Kur.

Initialfructose

Letztlich ist noch die Initialfructose zu besprechen. 7 % unserer 109 Patienten waren an postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz meist kombiniert mit Störungen der Dichte, Motilität oder Morphologie erkrankt. Die klassische Form der postpuberalen Leydigzell-Insuffizienz, die nach SCHIRREN mit einer Normozoospermie verbunden ist, lag bei uns nur in 2 Fällen vor.

Bei 12 % unserer 109 Patienten war die Initialfructose erniedrigt, ohne daß ein endogener Androgenmangel vorlag. Die Störung resultiert dann aus pathologischen Zuständen an Samenbläschen oder Prostata und ist demnach nicht durch exogene Androgenzufuhr zu beheben.

Die Patienten mit postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz wurden mit Anteron-Testoviron, Methyltestosteron, Mesterolone niedrig und hoch dosiert oder Tonol behandelt und zeigten unter der Therapie in jedem Fall physiologische Initialfructosewerte über 1200 γ /ml. Ein Anstieg der Fructose bei postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz war auch

durch diese Präparate zu erwarten, da ihr Androgengehalt eine stimulierende Wirkung auf die Samenbläschen ausübt. Gleichzeitig sahen wir auch einen günstigen Einfluß auf die in einigen Fällen von Leydigzell-Insuffizienz mit vorliegenden Dichte-, Motilitäts- oder Morphologiestörungen.

Fruktoseutilisation

Die Fruktoseutilisation wurde von uns zwar untersucht, aber nicht ausgewertet, da ihre Aussagekraft hinsichtlich der Fertilität wohl zweifelhaft ist.

Zur spermatologischen Auswertung ist zu bemerken, daß der Vergleich unserer Ergebnisse mit dem Schrifttum sehr schwierig, wenn nicht unmöglich ist, da Indikationsstellung, Diagnostik und Dosierung der verschiedenen Präparate bei den einzelnen Autoren sehr uneinheitlich sind. Da die Bewertungsgrundlage der andrologischen Untersuchungskriterien wie Spermiendichte, Motilität, Morphologie und Fruktose wegen der uneinheitlichen Nomenklatur unter den Autoren so unterschiedlich ist, kann die exakte Beurteilung erst durch die eingetretenen Graviditäten möglich werden.

Graviditäten

Verbindlicher als die spermatologischen Ergebnisse sind bei einem Vergleich aller Präparate die eingetretenen Graviditäten, die wir ~~erzielten~~, und die den wirklichen Behandlungserfolg darstellen. Von besonderem Interesse waren die Schwangerschaften, die in zeitlichem Zusammenhang zur Therapie des Mannes standen, sowie die Frage, ob die Ehefrauen bei den eingetretenen Konzeptionen mitbehandelt worden waren, da so der alleinige Erfolg der männlichen Therapie in Frage gestellt ist. Die zeitlich nicht mehr in Zusammenhang mit unserer Therapie stehenden Schwangerschaften sind nur teilweise angeführt, da sie nur durch katamnestische Untersuchungen geklärt werden können. Sie sind der Tabelle XIX, in der neben Medikament und dazugehöriger Patientenzahl die Anzahl der Graviditäten bei Behandlung des Mannes allein und bei Behandlung von Mann und Frau angeführt ist, beigegefügt.

Medikament	Pat.Zahl	1		2	
		♂ + ♀	♂	♂ + ♀	♂
Methyltestosteron					
Testoviron (buccal)	9	2	1		1
Testosteronpropionat					
Testoviron	3		1		
Testosteronönanthat					
Testoviron-Depot	7		1		1
Mesterolol					
(niedrige Dosierung)					
Proviron	46	2	2		
Mesterolol					
(hohe Dosierung)					
Proviron	9				1
Tonol	54	6	5		2
HCG					
Primogonyl	4		1		
PMS					
Anteron	2		1		
PMS-Testosteronpropionat					
Anteron-Testoviron	12		2		
PMS-Mesterolol					
Anteron-Proviron	2				
PMS-HCG					
Anteron-Primogonyl	1				
HMG					
Humegon	3				
SH 820					
Schafshypophysenversuchspräp.	12		1		
Clomiphendihydrogencitrat					
Dyneric	20		2		1
Gesamtzahl	184	10	17		6

Tabelle XIX: Anzahl der eingetretenen Graviditäten in Beziehung zu den Präparaten; unterteilt in den Zeitraum bis zum 6. Monat nach (1) und ab 6. Monat nach Behandlung (2), sowie Unterteilung, ob nur Ehemann oder beide Partner behandelt wurden.

Innerhalb eines halben Jahres nach Beendigung der Therapie traten bei fast 25 % der Ehefrauen Graviditäten ein. Werden die Konzeptionen, die nach einem halben Jahr eintraten, hinzugezählt, erhöht sich der Prozentsatz auf 30. Diese Quote liegt unter der von SCHIRREN (1965) mit 38 % angegebenen.

Die beobachteten 27 auf die Therapie zu beziehenden Graviditäten lassen sich weiter unterteilen: In 17 Schwangerschaften, die nach alleiniger Behandlung des Mannes zustande kamen und 10 Konzeptionen, die nach gemeinsamer Behandlung des Ehepaares erfolgten.

Interessant war die Änderung des Spermiogramms zur Konzeptionszeit: Bei 14 der 22 Patienten besserte sich das Spermiogramm, bei 3 Patienten trat keine Veränderung ein und bei 5 der 22 Patienten erfolgte eine weitere Verschlechterung des Spermiogramms.

Im Schrifttum sind teilweise ähnliche Ergebnisse zu finden. SILLO-SEIDL (1962) unterscheidet zwischen laboratorischer Heilung, d. h. Normalisierung des Spermiogramms und klinischer Heilung, d. h. Eintritt einer Konzeption. Er betont, daß die klinische Heilung in einigen Fällen unabhängig vom Spermiogramm erfolgt. Beide Faktoren brauchen also nicht unbedingt übereinzustimmen.

Auffallend war jedoch in unserer Untersuchung, daß bei den 14 Graviditäten (22 Fälle) mit positiven Spermiogramm-Korrelationen sich am häufigsten und stärksten die sekundäre Motilität danach die Morphologie gebesserte hatten; dann erst folgten primäre Motilität, Spermiendichte und Kinetik.

Diese an erster Stelle stehenden sekundären Motilitätsbesserungen bei Graviditätseintritt stimmen mit den Untersuchungen LÜBKES (1968) überein, der der sekundären Motilität eine wichtige Rolle bei der Penetration und damit auch der Konzeption zuschreibt.

Die Aufteilung der Graviditäten in Gruppen mit verschiedenen Schweregraden der Fertilitätsstörungen zeigte, daß Konzeptionen bei Oligozoospermien 3. und 4. Grades nicht beobach-

tet wurden. Bei schwereren Störungen folgen erwartungsgemäß nur wenig Konzeptionen, eine Beobachtung, die im Schrifttum bestätigt wird.

Unsere Graviditätsquote bei postpuberaler Leydigzell-Insuffizienz (8 Patienten) ist mit dem Ergebnis zweier Konzeptionen relativ klein. SCHIRREN (1965) gibt einen Wert von 61 % Graviditäten bei Leydigzell-Insuffizienz-Patienten nach Behandlung an. MEMMESHEIMER und WULF (1968) betonen, daß die postpuberale Leydigzell-Insuffizienz überhaupt die dankbarste der männlichen Fertilitätsstörungen ist. Unsere geringen Konzeptionserfolge bei der postpuberalen Leydigzell-Insuffizienz sind z. T. auf die Ehefrauen zurückzuführen: 1 Patientin war steril, bei 3 Patientinnen war die Sterilität zweifelhaft; nur unter den restlichen 4 Frauen, wo auch 2 Konzeptionen erzielt wurden, war keine Sterilitätsursache vorhanden.

Zusammengefaßt fanden wir in unserem Patientenspektrum folgende Konzeptionsquoten: nach Methyltestosteron 4 Graviditäten bei 9 Patienten; nach Primogonyl 1 Gravidität bei 4 Patienten; nach Tonolbehandlung 13 Graviditäten bei 54 Patienten; nach Testosteronönanthat 2 Graviditäten bei 7 Patienten; nach kombinierter Anteron-Testoviron-Kur 2 Graviditäten bei 12 Patienten; nach Clomiphen 3 Graviditäten bei 20 Patienten; nach Mesterolol-Behandlung in niedriger Dosierung 4 Graviditäten bei 46 Patienten; in hoher Dosierung 1 Gravidität bei 9 Patienten; nach SH 820-Behandlung 1 Gravidität bei 12 Patienten.

Nach den günstigen spermatologischen Ergebnissen von Mesterolol in höherer Dosierung fiel auf, daß nur eine Gravidität eintrat. Das gleiche war bei Humegon der Fall, das jedoch zusammen mit den hier nicht erwähnten Präparaten bei zu geringer Patientenzahl angewandt wurde. Eine Beurteilung ist daher schlecht möglich.

Bei einem Vergleich zwischen spermatologischen Besserungen und Konzeptionen nach Behandlung mit den einzelnen Präparaten zeigte sich, daß bei einigen Medikamenten zwar relativ gute spermatologische Ergebnisse eintraten, jedoch ein relativ geringer Prozent-

satz von Graviditäten beobachtet wurde und umgekehrt. Das fiel besonders bei den günstigen Resultaten im Spermiogramm durch Mesterolone in hoher Dosierung, Humegon und SH 820 auf, wo sich bei Humegon keine, bei Mesterolone in hoher Dosierung und SH 820 nur je 1 Gravidität ergab. Der gegensätzliche Fall war bei Methyltestosteron zu beobachten.

Die Behandlungen mit Tonol, Anteron-Testoviron und Testosteronönanthrat zeigten hinsichtlich der Konzeptionen bessere Ergebnisse als auf Grund der Spermiogramme zu erwarten war. Unter Mesterolone in niedriger Dosierung fanden sich wiederum bei relativ schlechten spermatologischen Ergebnissen auch ein relativ kleiner Prozentsatz von Konzeptionen.

Inwieweit diese unterschiedlichen Ergebnisse zwischen niedrigen Graviditätsquoten und günstigen spermatologischen Ergebnissen durch die von DOEPFNER (1964) erwähnte normospermatische Infertilität - wo sich selbstverständlich nach Behandlung das Spermiogramm bessert, jedoch keine Gravidität eintreten kann -, beeinflusst wird, kann natürlich durch unsere Untersuchung nicht erfaßt werden.

Bei rund 52 % der 109 Ehepaare war eine Mitursache der Ehefrau so gut wie ausgeschlossen, in 48 % war die Ehefrau steril oder die Frage der Sterilität nicht abgeklärt. Diese Feststellung weist auf die Bedeutung der Mituntersuchung und Mitbehandlung der Ehefrau hin und läßt dadurch eine relativ objektivere Bewertung der Erfolge nach Behandlung des Mannes zu.

Erinnert sei weiterhin an psychische Faktoren, wie z. B. die von SCHIRREN (1964) beschriebene konzeptionsfördernde Wirkung der andrologischen Untersuchung des Ehemannes (s. a. LÜBKE, 1969).

Weitere Einschränkungen der "echten" Therapieerfolge in Form einer Gravidität sieht BOHNENSTENGEL (1967) mit Recht im Zeitfaktor, denn es ist nicht gleichgültig für eine gerechte Bewertung, ob der Kinderwunsch seit einem halben oder seit 10 Jahren besteht. Des weiteren betont er den bei den

einzelnen Ehepaaren sehr unterschiedlichen Faktor der Kohabitationsfrequenz, so daß er aus diesen Gründen Therapieerfolge nur am Ejakulat mißt und nicht an Graviditäten. Diesen letzten Faktor können wir wohl mit Recht auf Grund unserer Beobachtungen anzweifeln, denn wir haben in unserer Sprechstunde eine relativ gute Kontrolle der Kohabitationsfrequenz, zumindest im Beobachtungszyklus.

Schlußfolgerung

Die Frage nach der z. Z. möglichen medikamentösen Therapie der männlichen Infertilität und deren Erfolge läßt sich an Hand unserer Untersuchungen folgendermaßen beantworten: Eine optimale Behandlung der männlichen Fertilitätsstörungen, die sich in signifikanter Weise auf alle wichtigen Spermio-grammfaktoren auswirkt und konsequenterweise Graviditäten zur Folge hat, ist z. Z. nicht gegeben.

Befriedigende Ergebnisse in Beziehung auf einzelne Spermio-grammfaktoren lassen sich jedoch mit einigen Präparaten erreichen, so daß eine medikamentöse Therapie bei bestimmten Indikationen durchaus ihre Berechtigung hat.

Einzelne im Schrifttum zu findende Erfolgsmeldungen andrologischer Therapie halten meist einer kritischen Überprüfung nicht stand. Einmal wird von vielen Untersuchern eine wenig differenzierte und ungenügende spermatologische Diagnostik betrieben, zum anderen wird die eventuell bestehende Sterilitätsursache bei der Ehefrau und deren erfolgreiche Behandlung von den rein andrologisch tätigen Dermatologen übersehen. Daher ist der Aussagewert über den wirklichen Therapieerfolg - die eingetretenen Konzeptionen - eingeschränkt.

Wir glaubten, zu unserer hier durchgeführten Untersuchung berechtigt zu sein, da wir einmal eine sehr genaue spermatologische Diagnostik mit häufigen Verlaufskontrollen des Spermio-gramms betreiben und gleichzeitig die Sterilitätsursachen der Frau überblicken. Die Feststellung, ob der Mann allein oder beide Partner behandelt wurden und ob die Ehefrau steril war oder keinen Anhalt für eine Sterilitätsursache zeigte, gab uns die ausgezeichnete Möglichkeit, echte therapeutische Erfolge der andrologischen Therapie abzuwägen.

Zusammenfassung

1. Untersucht wurde die Frage nach der zur Zeit möglichen medikamentösen Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen und deren Erfolge sowie die Beziehungen zwischen Spermogrammen und eingetretenen Graviditäten anhand des Schrifttums und anhand unserer eigenen Untersuchungen und Behandlungen.
2. Es erfolgte eine kurze Einführung in andrologische Probleme sowie die Beschreibung der andrologischen Untersuchung an unserer Klinik.
3. 109 kinderlose Ehepaare wurden berücksichtigt; an 109 fertilitätsgestörten männlichen Patienten wurden 184 medikamentöse Behandlungen mit 13 verschiedenen Präparaten durchgeführt. Mehr als die Hälfte der Ehemänner waren allein Ursache der kinderlosen Ehe.
4. Als Therapieerfolge wurden Spermogrammbesserungen und Konzeptionen angesehen.

Ergebnisse:

5. Auffällige Dichteverbesserungen ergaben sich bei keinem Präparat.
 6. Günstige Motilitätsänderungen stellten sich unter Hume-gon, Proviron in hoher Dosierung, SH 820, Clomiphen, Primogonyl und Tonol ein.
- Die Besserung der sekundären Motilität erfolgte in wesentlich höherem Prozentsatz als die der primären Motilität.
7. Verbesserungen der Kinetik erfolgten unter Clomiphen und Proviron hoch dosiert am stärksten.
 8. Der Morphologiefaktor zeigte im Durchschnitt die geringsten Verbesserungen, die günstigsten Ergebnisse stellten sich unter SH 820 und Clomiphen ein.

9. Bei gemeinsamer Bewertung aller Spermiogramm Faktoren zeigten Gonadotropine, Clomphen und hochdosierte Provironbehandlung bessere Ergebnisse als die Behandlung mit den einzelnen Androgenpräparaten und der kombinierten Anteron-Testoviron-Kur.
10. Gesetzmäßige Besserung von Dichte, Motilität oder Morphologie erfolgte durch kein Präparat.
11. Die postpuberale Leydigzell-Insuffizienz wurde erfolgreich mit Androgenpräparaten behandelt.
12. Konzeptionen traten bei 27 (25 %) der 109 Ehepaare innerhalb eines halben Jahres ein, bei Berücksichtigung der über ein halbes Jahr hinausgehenden Zeit traten 33 (30 %) Graviditäten auf.
13. Bei 10 der innerhalb eines halben Jahres eingetretenen 27 Graviditäten waren beide Ehepartner behandelt worden.
14. Bei schwereren Fertilitätsstörungen trat ein starker Rückgang der Konzeptionen ein.
15. Die Spermiogramme korrelierten zu den eingetretenen Graviditäten bei 14 der 22 Fälle positiv, bei 5 negativ, bei 3 Graviditäten trat keine wesentliche Spermiogrammänderung ein.
16. Bemerkenswerterweise besserte sich bei den positiven Korrelationen am häufigsten die sekundäre Motilität, die auch bei den Penetrationstesten (und damit bei der Konzeption) die wichtigste Rolle spielt.

Schrifttum

- AUSTIN, C. R.: "Sperm capacitation - Biological Significance in various Species. Advances in the Biosciences" 4. Schering Symposium on Mechanisms Involved in Conception. Pergamon Press Vieweg Berlin (1969) 5.
- BANDHAUER, K.: Die Spermaantikörperbestimmung im Rahmen des Sterilitätsstatus des Mannes". Studien über die Sterilität. Editio a cura della Clinica Ostetrica E Ginecologia Dell' Università di Genova. Berichte aus dem I. Europ. Sterilitäts-Kongreß Venedig (1967) 480.
- BERNARD, J.: "The treatment of oligoasthenospermia with arginine". Fifth W. Congr. of Fertil. and Steril., Stockholm 1966, Exc. Med. 109 (1966) 85.
- BETTENDORF, G.: "Beziehungen zwischen Andrologie und Gynäkologie". Der Internist, 8, (1967) 38.
- BIERICH, J. R.: "Moderne Gesichtspunkte zum Problem des Hodenhochstandes". Der Internist, 8 (1967), 42.
- BOHNENSTENGEL, G.: "Choriostimon-Behandlung der Impotentia coeundi und der Impotentia generandi". Dermat. Wschr. 153 (1967), 1049.
- CALISE, M.: "Gonadotrophic treatment of male infertility". Fifth W. Congr. of Fertil. and Steril., Stockholm 1966. Exc. Med. 109 (1966) 86.
- ders.: "Unexpected response to HMG in a case of male infertility". Beiträge z. Fertil. and Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 168, Folge V (1968) 14.
- CARGILLE, C. M.,
ROSS, G. T.,
BARDIN, C. W.: "Clomiphene and gonadotrophin in men". Letter to the Editor. Lancet 7981 (1968/II) 1298.
- DANEZIS, J. M.,
BATRINOS, M. L.: "The effect of human postmenopausal gonadotropins on infertile men with severe oligospermia". Fertil. and Steril. 18 (1967) 788.
- Da RUGNA, D.: "Erfahrungen mit der konservativen Behandlung von Samenbildungsstörungen bei Sterilität". Schweiz. med. Wschr. 88 (1958) 563.

- ders.: "Neuere Behandlungsmöglichkeiten bei Samenbildungsstörungen". Ther. Gegenw. 107 (1968) 989.
- DOEPFMER, R.: "Aktuelle Fragen über Störungen der männlichen Fertilität". Beiträge z. Fertil. u. Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 155, Folge II (1960) 9.
- ders.: "Aktuelle Probleme der Andrologie". Geburtsh. u. Frauenhk. 24 (1964) 825.
- DOMINGUEZ, E. V.: "Anwendung von SH 60.848 (Tonol) bei leichten Störungen der männlichen Fertilität" (Vorläufige Mitteilung). Schering Archiv Nr. 1188 (1967).
- FUTTERWEIT, W.,
SOBRERO, A. J.: "Treatment of Normogonadotropie Oligospermie with Large Doses of Chorionic Gonadotropin". Fertil. and Steril. 19 (1968) 971.
- GERHARD, E.,
NIEUWEBOER, B.,
RICHTER, E.: "Testosteronausscheidung beim Mann nach oraler Verabreichung von 1-alpha-Methyl-5-alpha-androsten-17 β -ol-3-on (Mesterolone) und 17alpha-Methyl-androst-4-on-17 β -ol-3-on (17alpha-Methyl-testosteron)". Arzneimittelforsch. 19 (1969) 765.
- GETZOFF, P. L.: "Clinical Evaluation of Testicular Biopsy and the Rebound Phenomenon". Fertil. and Steril. 6 (1955) 466.
- GIAROLA, A.: "Limitations of gonadotropin therapy (with particular reference to HMG) in male sterility". Fifth W. Congr. of Fert. und Steril., Stockholm 1966 Exc. Med. 109 (1966) 884.
- GLASS, S. J.,
HOLLAND, H. M.: "Treatment of oligospermia with large doses of human chorionic gonadotropin". Fertil. and Steril. 14 (1963) 600.
- HAGEDORN, H.: "Ist die Behandlung von Fertilitätsstörungen beim Manne erfolgversprechend? Die Medizinische 45 (1952) 1422.
- HARKNESS, R. A.,
BELL, E. T.,
LORAIN, J. A.,
ISMAIL, A. A. A.,
MORSE, W. J.: "The effects of clomiphene on endocrine function in male patients with adrenocortical insufficiency and following castration". Acta endocr. 58 (1968) 38.

- HECKEL, N. J.,
ROSSO, W. A.,
KESTEL, L.: "Spermatogenetic rebound phenomen after administration of testosterone propionate". J. Clin. Endo-cr. 11 (1951) 235.
- HEERES, S. G.: "Treatment of male sterility with HMG". Fifth W. Congr. of Fertil. and Steril., Stockholm 1966 Exc. Med. 109 (1966) 87.
- HEINKE, E.: "Die Behandlung männerlicher Infertilität an Hand mehrjähriger Beobachtungen (Rebound-Phänomen)". Beiträge z. Fertil. u. Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 152 (1959) 48.
- ders.: "Fertilitätsstörungen beim Manne". In: Hdb. der Haut- und Geschlechtskrkh. Hgb. von J. Jadassohn, Springer-Verlag Berlin (1960).
- ders.,
TONUTTI, E.: "Studien zur Wirkung des Testosterons auf die spermiogenetische Aktivität des Hodens bei Oligospermie". Dtsch. med. Wschr. 90 (1956) 566.
- HELLER, C. G.,
NELSON, W. O.,
HILL, J. B.,
HENDESON, E.,
MADDOCK, W. O.,
JUNGCK, E. C.,
PAULSEN, C. A.,
MORTIMER, G. E.: "Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone". Fertil. and Steril. 1 (1950) 415.
- HELLINGA, G.: "Spasmolytica in der Therapie von Fertilitätsstörungen". In: "Neue Ergebnisse der Andrologie". Hgb. von C. SCHIRREN, Springer-Verlag Berlin (1965) 70.
- HORNSTEIN, O.: "Beitrag zur Langzeitbehandlung schwerer Zustände von Androgenmangel mit Mesterolon". Arzneimittelforsch. 16 (1966) 466.
- ders.: "Zur Klinik und Therapie der absoluten und relativen Polyspermie". Beiträge z. Fertil. u. Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 168, Folge V (1968), 31.
- HÜPPE, J.,
MELLINGHOFF, K.: "Über die Beziehungen zwischen Vitamin E und männlichem Sexualhormon (17-Ketosteroidausscheidung nach peroraler Zufuhr von alpha-Tocopherolacetat beim gesunden Mann)". Zschr. f. ges. exp. Med. 118 (1952) 346.

- ISHIGAMI, J.: "Neuroendocrinological drugs in the treatment of male infertility". Fifth W. Congr. of Fertil. and Steril., Stockholm 1966 Exc. Med. 109 (1966) 83.
- JERRERIES, W.
WEIR, W. C.,
et al.: "The use of cortisone and related steroids in infertility". Fertil. and Steril. 9 (1958) 145.
- JOEL, C. A.: "Zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen mit hohen Androgendosen". Gynaecologia 150 (1960) 149.
- ders.: "The Spermiogenetic Rebound Phenomenon and Its Clinical Significance". Fertil. and Steril. 11 (1960) 384.
- JUNGCK, E. C.,
MADDOCK, W. O.,
HELLER, C. G.,
NELSON, W. O.: "Antihormone formation complicating pituitary gonadotropin in therapy in infertile men". II. Effect on number of sperm. Morphology of the testis and urinary gonadotrophins". J. Clin. Endocr. 9 (1949) 355.
- JUNGCK, E. C.,
ROY, S.,
GREENBLATT, R. B.,
MAHESH, C. B.: "Effect of Clomiphene Citrate on Spermatogenesis in the Human". A Preliminary Report Fertil. and Steril. 15 (1964) 40.
- KADEN, R.: "Zur Problematik der hormonalen Therapie bei Subfertilität". Beiträge z. Fertil. u. Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 168, Folge V (1968) 25.
- ders.: "Verhalten der spermiogenetischen Aktivität bei Androgentherapie". Forsch. Prax. Fortb. (Med.) 17 (1966) 219.
- KIESSLING, W.: "Die klinische Bedeutung der Biochemie des Spermaplasmas". Arch. klin. exp. Derm. 213 (1961) 727.
- ders.: "Katamnesen bei sterilen Ehen". Beitr. Fertil. u. Steril. 3 (1961) 186.
- ders.: "Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Behandlung des primären Hodenschadens mit Serumgonadotropin-Testosteron". Hautarzt 13 (1962) 502.
- ders.: "Therapie männlicher Fertilitätsstörungen" (I). Fortschr. Med. 83 (1965) 59.

- ders.: "Tierexperimentelle Untersuchungen zur Behandlung des primären Hodenschadens". Zschr. Haut- u. Geschl. Krkh. 6 (1962) 175.
- KIMMIG, J.: "Zur Diagnose und Therapie der Fertilitätsstörungen des Mannes". Arch. Gynäk. 189 (1956) 238.
- ders.: "Klinische Beobachtungen zur Diagnose und Therapie der Leydig-Zellinsuffizienz". Klin. Wschr. 37 (1959) 1165.
- ders.,
KIMMIG, J.: "Ergebnisse der modernen biochemischen
STEENO, O., Forschungen auf dem Gebiete der Andro-
SCHIRREN, C.: logie".
Der Internist 8 (1967) 25.
- KLOSTERHALFEN, H., "Operative Therapie bei Infertilität des
KLEIN, P., Mannes. Indikation - Technik - Ergebnisse"
SCHIRREN, C.: Der Urologe 7 (1968) 184.
- KLOSTERHALFEN, H.: "Beziehungen zwischen Andrologie und
Urologie".
Der Internist 8 (1967) 34.
- LASCHET, U., "Die Gonadotropin- und Steroidhormon-
LASCHET, L., ausscheidung während der Behandlung
PAARMANN, H. F.: mit α -Methyl-5 α -androstan-17 β -ol-
3-on (Mesterolone)".
Arzneimittelforsch. 16 (1966) 469.
- LEIDL, W.: "Vergleichende andrologische Betrachtungen aus dem Gebiet der Veterinär- und Humanmedizin".
In: "Neue Ergebnisse der Andrologie".
Hgb. von C. Schirren, Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg-New York (1965) 1.
- LODE, A.: "Untersuchungen über die Zahlen und Regenerationsverhältnisse der Spermatozoiden bei Hund und Mensch".
Pflügers Arch. ges. Physiol. 50 (1891) 278; zit. nach C. Schirren: "Klinik der Andrologie". Der Internist 8 (1967) 2.
- LÜBKE, F.: "Correlation between cervical penetration and seminal tests". Fifth W. Congr. of Fertil. and Steril., Stockholm 1966 Exc. Med. 109 (1966) 715.
- ders.: "Diagnostisches Vorgehen bei unerwünschter Kinderlosigkeit in der Ehe".
Deutsch med. J., 16 (1965) 346.

- ders.: "Die Bedeutung der spermatologischen Befunde in der Diagnostik der sterilen Ehe".
Beiträge zur Fertil. und Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 168, Folge V (1966) 62.
- ders.: "Fertilitätsstörungen beim Manne aus gynäkologischer Sicht".
Zschr. Haut-Geschl. Krkh. 43 (1968) 551.
- ders.: "Über die Bedeutung der Spermaqualität für die Penetrationsteste in vivo".
Geburtsh. u. Frauenheilk., 27 (1967) 283.
- ders.: "Über die Problematik psychischer Gesichtspunkte bei der Behandlung steriler Ehepaare".
Andrologie 1 (1969) 53.
- ders.: "Über die quantitative und qualitative Bestimmung der Spermienmotilität und ihre Bedeutung für die Beurteilung der männlichen Fertilität".
Edito A cura della Clinica Ostetrica E Ginecologica Dell' Università à Di Genova.
Studien über die Sterilität.
Berichte aus dem I. Europ. Sterilitätskongr. Venedig (1967) 237.
- ders.,
SCHIRREN, C.,
TOYOSI, J. O.: pes. Mitteilung - Workshop Conference
Stockholm, 29./30. IX. 1969.
- LUNENFELD, B.,
MOR, A.,
MANI, M.: "Treatment of male infertility.
I. Human gonadotropins".
Fertil. and Steril. 18 (1967) 581.
- LYTTON, B.,
MROUEH, A.: "Treatment of oligospermia with urinary
human menopausal gonadotrophin. A preliminary report".
Fertil and Steril. 17 (1966) 696.
- MacLEOD, J.,
GOLD, R. Z.: Fertil. and Steril. 6 (1955) 112; zit.
nach C. Schirren: "Klinik der Andrologie".
Der Internist 8 (1967) 2.
- MacLEOD, J.,
PAZIANOS, A.,
RAY, B.: "The restoration of human spermatogenesis and of the reproductive tract with urinary gonadotropins following hypophysectomy".
Fertil. and Steril. 17 (1966) 7.

- MADDOCK, W. O.: "Antihormone formation complicating pituitary gonadotropin therapy in infertile men".
I. properties of the antihormones".
J. Clin. Endocr. 9 (1949) 213.
- MCDONALD, J. H.,
HECKEL, N. J.: "Further observations on the rebound phenomenon in the treatment of certain types of spermatogenic dysfunction".
J. Urol. 75 (1956) 990.
- MELLINGER, R. C.,
THOMPSON, R. J.: "The effect of clomiphene citrate in male infertility".
Fertil. and Steril. 17 (1966) 94.
- MEMMESHEIMER, A. R.,
WOLF, K.: "Zur Diagnostik und Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen".
Med. Welt 19 (1968) 72.
- MEYHÖFER, W.: "Desoxyribonucleinsäurebestimmung und klinische Fertilitätsdiagnostik".
In: "Neue Ergebnisse der Andrologie".
Hgb. von C. SCHIRREN, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1965) 51.
- MEYHÖFER, W.: "Erfahrungen bei der Behandlung der männlichen Infertilität mit Hormonen".
Beiträge z. Fertil. u. Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 168, Folge V, (1968) 17.
- MROUEH, A.,
LYTTON, B.:
KASE, N.: "Effect of clomiphene citrate on oligospermia".
Amer. J. obstetr. a. Gynec. 98 (1967) 1033.
- dies.: "Effects of human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin (Pergonal) in males with oligospermia".
J. Clin. Endocr. 27 (1967) 53.
- NEUMANN, F.,
WIECHERT, R.,
KRAMER, M.,
RASPE, D.: "Tierexperimentelle Untersuchungen mit einem neuen Androgen, Mesterolone (1alpha-Methyl-5alpha androsten-17beta-ol-3-on)".
Arzneimittelforsch. 16 (1966) 455.
- NIERMANN, H.: "Die Bedeutung humangenetischer Untersuchungen für die Andrologie". In:
"Neue Ergebnisse der Andrologie". Hgb. von C. SCHIRREN, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1965) 55.

- NIERMANN, H.,
NOLTING, S.: "Hormonbehandlung der Oligospermie. Beobachtung an 500 Patienten". Aus: Klein, E. 12. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, zugleich 2. Jahrestagung der Dt. Diabet. Gesellschaft in Wiesbaden 21. - 23. Apr. 66 Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1967) 305.
- NIERMANN, H.,
NOLTING, S.: "Methylandrostan oral bei Fertilitätsstörungen" Hautarzt 17 (1966) 358.
- NIKOLWSKI, W.: "Therapeutische Umfrage". Dermat. Wschr. 145 (1962) 189.
- NIKOLOWSKI, W.: "Die Behandlung der männlichen Sterilität". Medizinische 38 (1958) 1471.
- NIKOLOWSKI, W.: "Männliche Fertilitätsstörungen als Ursache der sterilen Ehe". Münch. med. Wschr. 17 (1967) 913.
- NOTTER, A.: "The action of arginine-chlorohydrate on male sterility caused by oligoasthenospermia (a report of 15 observations)". Fifth W. Congr. of Fertil. and Steril., Stockholm 1966 Exc. Med. 109 (1966) 88.
- OBERHEUSER, F.: "Der Beitrag des Gynäkologen bei der Behandlung der Subfertilität des Mannes". In: "Neue Ergebnisse der Andrologie". Hgb. von C. Schirren, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, New York (1965) 91.
- PETRY, R.,
HEINZ, H. A.,
SCHMIDT-ELMENDORFF, H.,
RAUSCH-STROOMANN, J.G.: "Über den Einfluß von Mesterolone auf die Hypophyse und die männlichen Keimdrüsen. Studien über die Sterilität". Editio A cura della Clinica Ostetrica e Ginecologica Dell' Università di Genova. Berichte aus dem I. Europ. Steril.-Kongr., Venedig (1967) 474.
- ders.,
RAUSCH-STROOMANN, J.G.,
SCHMIDT-ELMENDORF, H.: "Erfahrungen mit dem Androgen-Präparat Mesterolone". 13. Symp. der Dtsch. Ges. f. Endokrinologie (März 1967) Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1968).
- POHLE, H. D.: "Zur Verträglichkeit von Mesterolone für die Leber". Arzneimittelforsch. 16 (1966) 473.

- RAUSCHER, H.: "Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Vaginalabstriches, der Zervixfunktion und der Basaltemperatur im zweiphasischen Zyklus". Geburtsh. u. Frauenhk., 14 (1954) 327.
- SILLO-SEIDL, G.: "Behandlung der männlichen Infertilität". Zschr. Urol. 55 (1962) 649.
- ders.: "Die Wirksamkeit der Gonadotropin-Hormone in der männlichen Sub- und Infertilität". Dermat. Wschr. 154 (1968) 289.
- ders.: "Geschwindigkeit und Zeugungsfähigkeit der menschlichen Samenfäden". Beiträge z. Fert. u. Steril. (Beilageheft) Zschr. Geburtsh. 155 (1960) 38.
- ders.: "Medical treatment of male subfertility and infertility. The use and abuse of gonadotrophins in male infertility". Fifth W. Congr. of Fert. and Steril., Stockholm 1966 Exc. Med. 109 (1966) 90.
- ders.: "Untersuchung und Behandlung der männlichen Infertilität". Geneesk. Gids 44 (1966) 114.
- ders.: "Vitamin E im menschlichen Samen". Internat. Zschr. f. Vitaminforsch. 32 (1962) 381.
- SCHIRREN, C.: "Andrologie". Sonderdruck aus: "Die Sexualität des Menschen". Handb. d. med. Sexualforsch., Hgb. von H. Giese, 2. Aufl., Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1968) 397.
- ders.: "Fertilitätsstörungen des Mannes". Beiträge zur Sexualforsch. Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart 1961, 22 (1961) 82.
- ders.: "Der Einfluß von Serumgonadotropin (PMS) auf menschliche Spermatozoen". Hausarzt 14 (1963) 166.
- ders.: "Die Behandlung der Kinderlosigkeit in der Ehe bei Oligospermie des Ehemannes". Zschr. Haut- u. Geschl. Krkh. 26 (1964) 111
- ders.: "Die Behandlung der postpuberalen Leydig-Zellinsuffizienz mit 1alpha-Methyl-5alpha-androstan-17beta-ol-3-on (Mesterolone)". Arzneimittelforsch. 16 (1966) 463.

- ders.: "Die Hodenbiopsie als diagnostische Untersuchungsmethode bei der Beurteilung der Zeugungsfähigkeit des Mannes". Dermat. Wschr. 134 (1956) 1183.
- ders.: "Die konservative Therapie von Fertilitätsstörungen des Mannes". Der Urologe 7 (1968) 179.
- ders.: "Die postpuberale Leydig-Zellinsuffizienz als besondere Fertilitätsstörung des Mannes". Estrato dal volume. Studi sulla sterilità Edizioni Minerva Medica-Torino (1961).
- ders.: "Die Therapie von Fertilitätsstörungen und Bewertung des Behandlungserfolges". In: "Neue Ergebnisse der Andrologie", Springer-Verlag Berlin (1965) 64.
- ders.: "Klinik der Andrologie". Der Internist 8 (1967) 2.
- ders.: "Neuere Ergebnisse der biochem. Untersuchungen des menschlichen Spermaplasmas". Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh. 43 (1968) 529.
- ders.: "Therapeutische Probleme bei Fertilitätsstörungen des Mannes". Zschr. Urol. 58 (1965) 541.
- ders.: "Untersuchungen zur Biochemie des menschlichen Spermaplasma". Dermat. Wschr. 141 (1960) 228.
- ders.: Ohne Titel. Sonderdruck aus: Zschr. f. Haut- u. Geschl.Krkh. 43 (1968) 192.
- ders.,
BUNGE, U.: "Katamnestische Untersuchungen bei den Patienten der Andrologie". Med. Welt 2343 (1964).
- ders.,
GITTERMANN, G.: "Klinische Beobachtungen bei einer kombinierten Serumgonadotropin-Testosteron-Behandlung der Hypozoo- und Oligospermie". Klin. Wschr. 37 (1959) 80.
- ders.,
KLOSTERHALFEN, H.: "Die Spermatogenese bei Varicocele". Zschr. Haut- u. Geschl.Krkh. 40 (1966) 372
- ders.,
MERTZ, U.,
KÖHLER, G. U.,
PAUTZ, O.: "Ergebnisse andrologischer Studien bei der Prüfung neuer Hormonpräparate." Forsch. Prax. Fortb. (Med.) 17 (1966) 795.

- ders.,
MOLNAR, J.: "Über die Beziehungen zwischen Urologie und Andrologie, dargestellt am Beispiel des Genitalbefundes". Fortschritte der Medizin 86 (1968) 887.
- ders.,
ROSSBERG, J.: "Klinische und histologische Studien beim sog. Sertoli-Zell-Syndrom". Arch. f. klin. u. exp. Dermat. 221 (1965) 584.
- ders.,
TOYOSI, J. O.: "Andrologen vereinbaren internationale Zusammenarbeit". Andrologie 1 (1969) 169.
- ders.,
ZANDER, H. A.: "Genitalinfektionen des Mannes und ihre Auswirkungen auf die Spermatozoenmotilität". Med. Welt 17 (1966) 45.
- SCHNACK, H.,
WEWALKA, F.: "Klinische Untersuchungen über einen möglichen cholostatischen Effekt von Mestrolon". Arzneimittelforsch. 16 (1966) 471.
- SCHNEIDER, H. P. G.,
STAEMMLER, H.-J.,
STRAEHLER-POHL, K.,
SACHS, L.: "Hypothalamische LH Freigabe-Funktion und Clomiphen". Acta endocr. 58 (1968) 347.
- STIASNY, H.: "Unfruchtbarkeit beim Manne. Diagnostik und Therapie mit Verwendung des Spermogrammes". Ferdinand Enke-Verlag, Stuttgart (1944).
- ders.: "Untersuchungsmethode und Therapie der Sterilität beim Manne". Zbl. Gynäk. 27 (1941) 1246.
- TONUTTI, E.: "Die männliche Keimdrüse". GEORG-THIEME-Verlag Stuttgart (1960) 160.
- ders.: "Über die Strukturelemente des Hodens und ihr Verhalten unter experimentellen Bedingungen". In: "Zentrale Steuerung der Sexualfunktionen". Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-Göttingen (1955).
- VASTERLING, H. W.: "Praktische Spermatologie". Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1960).
- VERMEULEN, A.: Pathophysiologie und Klinik des Testosteronhaushaltes bei Männern". 13. Symposium der Dt. Gesellschaft f. Endokrinologie (März 1967) Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1968).

WELLER, O.:

"Die diagnostische und therapeutische Anwendung von Choriongonadotropin und Testosteron bei Störungen der männlichen Keimdrüsenfunktion". Sonderdruck aus: Ärztl. Sammelblätter 11 (1961) 329.

ders.:

"Die androgene Wirkung von 1alpha-Methyl-5alpha-androstan-17 β -ol-3-on im Vergleich zum 17alpha-Methyl-4 androsten 17 β -ol-3-on.

Arzneimittelforsch. 16 (1966) 465.

Die vorliegende Dissertation wurde an der Frauen-Klinik der Freien Universität in der Städt. Frauen-Klinik Berlin-Charlottenburg unter dem ärztlichen Direktor, Herrn Prof. Dr. H. Lax, angefertigt.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. F. Lübke, möchte ich für die Förderung meiner Arbeit und zahllose wertvolle Anregungen besonders danken.

Desgleichen gilt mein Dank Frau A. Eweis, die mir bei der Materialzusammenstellung behilflich war.

